

Aus dem  
Institut für Chirurgische Forschung  
(im Walter-Brendel-Zentrum für experimentelle Medizin, WBex)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Vorstand: Prof. Dr. med. Ulrich Pohl)

und der  
Klinik für Anästhesiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler)

# In vivo Validierung eines neuen Verfahrens zur Pulsoxymetrie im niedrigen Sauerstoffsättigungsbereich

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Maik Steffen Albert  
aus Lörrach

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schulze  
Prof. Dr. rer. nat. Stephan Nees

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Hille Kisch-Wedel  
Priv.-Doz. Dr. med. Gregor Kemming

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhard

Tag der mündl. Prüfung: 31. Juli 2008

## INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG .....	- 4 -
1.1	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN .....	- 5 -
1.2	MESSVERFAHREN.....	- 9 -
1.2.1	Transmissionspulsoxymetrie .....	- 9 -
1.2.2	Reflexionspulsoxymetrie .....	- 11 -
1.2.3	Messprinzip .....	- 12 -
1.2.4	Fehlerquellen.....	- 14 -
1.3	NEUER PULSOXYMETRIESENSOR (REOX) .....	- 17 -
1.3.1	Berechnungsverfahren .....	- 20 -
1.4	NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS).....	- 21 -
2	HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG .....	- 24 -
3	METHODIK.....	- 25 -
3.1	VERSUCHSTIERE.....	- 25 -
3.2	ANÄSTHESIE UND BEATMUNG .....	- 25 -
3.3	CHIRURGISCHE PRÄPARATION UND ANLAGE DER KATHETER .....	- 26 -
3.4	VERSUCHSPROTOKOLL .....	- 28 -
3.5	MESSPARAMETER .....	- 29 -
3.6	STATISTIK .....	- 30 -
3.6.1	Methodische Probleme .....	- 31 -
4	ERGEBNISSE.....	- 32 -
4.1	HYPOXÄMIE .....	- 32 -
4.2	LICHTABSCHWÄCHUNG .....	- 34 -
4.3	EINFLUSS DER LICHTABSCHWÄCHUNG AUF $\Omega$ UND $S_AO_2$ .....	- 35 -
4.4	NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS).....	- 42 -

5	DISKUSSION .....	- 48 -
5.1	DISKUSSION DER METHODEN .....	- 49 -
5.1.1	Modell und Versuchsprotokoll .....	- 49 -
5.1.2	Anästhesie .....	- 50 -
5.2	DISKUSSION DER MESSMETHODEN .....	- 51 -
5.2.1	Neuer Pulsoxymetriesensor (REOX) .....	- 52 -
5.2.2	Near infrared spectroscopy (NIRS) .....	- 54 -
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	- 55 -
5.3.1	Einfluss der Lichtabschwächung auf $\Omega$ und $S_aO_2$ .....	- 55 -
5.3.2	Near infrared spectroscopy (NIRS) .....	- 57 -
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	- 61 -
	LITERATURVERZEICHNIS .....	- 63 -
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	- 66 -
	LEBENS LAUF .....	- 67 -
	DANKSAGUNGEN .....	- 68 -

## 1 Einleitung

Karl von Vierordt unternahm bereits 1874 einen ersten Versuch, die Sauerstoffsättigung des Blutes in der menschlichen Hand zu messen. Anschließend ist nahezu ein Jahrhundert vergangen, bis Takuo Aoyagi 1972-73 die Erkenntnis erlangte, dass die Sauerstoffsättigung aus dem Verhältnis der Quotienten der pulsatilen und der statischen Anteile der Lichtabsorption bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen errechnet werden kann (42). Im Jahre 1974 wurde dann das erste Pulsoxymeter an die Universität von Hokkaido/Japan ausgeliefert.

Aufgrund der Größe und des teuren Anschaffungspreises waren die Pulsoxymeter noch Anfang der Achtziger Jahre lediglich in der Forschung zu finden. Erst die Fortschritte in der Computer- und Chip-Technologie und die Weiterentwicklung der Licht emittierenden Dioden (LED) und Photodetektoren erlaubten es, die Idee der Pulsoxymetrie Mitte der Achtziger Jahre für die klinische Anwendung praktikabel zu machen (3).

Mehr als 30 Jahre nach der Entdeckung durch Aoyagi ist die Pulsoxymetrie heute das Standardverfahren in Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin, um nicht-invasiv die Oxygenierung eines Patienten beurteilen zu können.

Die Möglichkeit kontinuierlich Pulssignale zu detektieren, macht es sehr verführerisch zu glauben, dass unter allen Bedingungen der klinischen Anwendung die Sauerstoffsättigung fehlerfrei berechnet werden kann.

Leider zeigt sich diese Annahme vor allem unter extremen physiologischen Bedingungen als nicht haltbar und die resultierenden Messwerte können sehr leicht irreführen. Dies ist besonders bei Sauerstoffsättigungen unterhalb von 70% zu beobachten, wie sie z.B. beim Feten unter der Geburt oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern vorkommen.

## 1.1 Physiologische Grundlagen

Das Blut ist nicht nur ein Transportmedium für Stoffwechselprodukte, Hormone und Vitamine, sondern auch der für den Stoffwechsel jeder einzelnen Körperzelle notwendige Sauerstoff ( $O_2$ ) wird - wie alle anderen Atemgase - über das Blut transportiert.

Für den Transport des  $O_2$  im Blut ist ein in den Erythrozyten enthaltenes Chromoprotein verantwortlich: das Hämoglobin (Hb). Es besteht jeweils aus dem Globin und vier Häm-Molekülen. Das Globin setzt sich aus vier Untereinheiten zusammen, die jeweils ein Häm-Molekül tragen. Im adulten Globin (HbA) handelt es sich um jeweils zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten, deren Molekülmasse je ca. 16100 Dalton beträgt, so dass sich für das tetramere Hb-Molekül etwa 64500 Dalton ergeben. Fetales Globin (HbF) dagegen besteht aus je zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Ketten mit identischer Molekülmasse.

Bei der reversiblen Anlagerungsreaktion im Häm wird das  $O_2$ -Molekül an ein zweiwertiges Eisen ( $Fe^{II}$ ) gebunden. Diese Verbindung wird als Oxyhämoglobin ( $O_2Hb$ ) bezeichnet, das Hb ohne gebundenen Sauerstoff heißt Desoxyhämoglobin ( $_{desoxy}Hb$ ). Da sich bei der An- und Ablagerungsreaktion die Wertigkeit des Eisens nicht verändert, spricht man nicht von Oxidation, sondern von Oxygenation und Desoxygenation.

Die Sauerstoffkapazität des Blutes ergibt sich aus der Konzentration des  $Fe^{II}$ . Ein mol Hb kann an seinen vier mol Hämeisen maximal vier mol  $O_2$  binden. Berücksichtigt man die Molekülmasse, so kann 1g Hb also 1,39 ml  $O_2$  binden. Da aber ein kleiner Teil des zirkulierenden Hb aus kaum  $O_2$ -bindenden Formen wie z.B. Methämoglobin (MetHb) oder Carboxyhämoglobin (COHb) besteht, benutzt man den als Hüfner-Zahl bekannten Wert von 1,34 ml  $O_2$  pro Gramm Hb, der das Verhalten des gesamten zirkulierenden Hb exakter wiedergibt (25).

Die Menge des vom Blut aufgenommenen Sauerstoffs lässt sich über die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ( $S_aO_2$ ) charakterisieren:

$$S_aO_2 (\%) = [ cO_2Hb / (cO_2Hb + c_{desoxy}Hb + cMetHb + cCOHb) ] \times 100$$

Physiologischerweise liegen im arteriellen Blut bei allen Menschen etwa 1-2% des Hb in desoxygenierter Form vor, sowie etwa 0,5% als MetHb und 0,5-2% als COHb, was die physiologische  $S_aO_2$  von etwa 96% erklärt.

Da die optischen Methoden, die nur bei zwei oder drei unterschiedlichen Wellenlängen messen, diese einzelnen Bestandteile nicht exakt voneinander unterscheiden können, wird ebenfalls eine partielle (= funktionelle)  $O_2$ -Sättigung ( $pS_aO_2$ ) definiert.

Diese entspricht den von Pulsoxymetern angegebenen Sättigungswerten ( $S_pO_2$ ) und erfasst nur den für den Sauerstofftransport zur Verfügung stehenden Anteil des Hb:

$$pS_aO_2 (\%) = [ cO_2Hb / (cO_2Hb + c_{desoxy}Hb) ] \times 100$$

Der Normalwert der  $pS_aO_2$  beträgt ca. 98% (26).

Die Sauerstoffdissoziationskurve (Abb.1) stellt die Abhängigkeit der  $O_2$ -Sättigung von einem bestimmten Sauerstoffpartialdruck ( $PO_2$ ) dar. Ein wichtiger Parameter für die Beschreibung dieser Kurve ist der Halbsättigungsdruck ( $P_{50}$ ), der beim Erwachsenen bei 27 mmHg (3,6 kPa) liegt.

Der charakteristische sigmoidale Verlauf der  $O_2$ -Bindungskurve, der auf die kooperative Wechselwirkung der vier Untereinheiten des tetrameren Hämoglobins zurückzuführen ist, ist von enormer Bedeutung für die Transportfunktion des Blutes. Im Bereich des physiologischen alveolären  $PO_2$  oberhalb von 60 mmHg (8 kPa) ist die Kurve flach und Änderungen des  $PO_2$  beeinflussen die  $S_aO_2$  nur wenig. Der steile Abfall im unteren Bereich der Kurve gewährleistet andererseits, dass der  $PO_2$  im kapillären Blut peripherer Gewebe noch hoch genug bleibt, um diese durch Diffusion zu versorgen.

Der Erwachsene hat physiologischerweise einen arteriellen  $PO_2$  ( $P_aO_2$ ) von etwa 90 mmHg (12 kPa). Fetales Blut hingegen hat einen sehr niedrigen physiologischen  $P_aO_2$  von ca. 30 mmHg (4 kPa). Da dies beim Erwachsenen etwa dem Aufenthalt in einer Höhe von 8000 m entsprechen würde, hat der Physiologe Barcroft diese Situation einmal als „*Everest in Utero*“ bezeichnet.

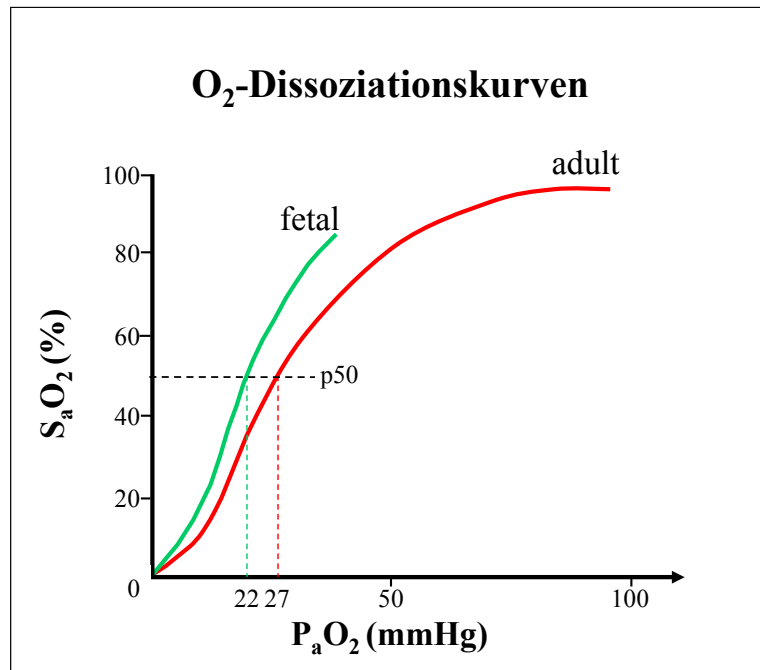


Abb.1: fetale und adulte  $O_2$ -Dissoziationskurven

Obwohl die fetale  $O_2$ -Dissoziationskurve linksverschoben ist und somit der Halbsättigungsdruck ( $p_{50}$ ) im Vergleich zum Erwachsenen deutlich niedriger ist, ist das fetale Hämoglobin (HbF) niemals zu 100% mit Sauerstoff gesättigt.



Die  $O_2$ -Affinität des Blutes - also die  $O_2$ -Sättigung bei einem bestimmten  $PO_2$  - wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Dabei wird weniger die Form, sondern vielmehr die Lage der Kurve verändert. Eine Zunahme der Affinität bezeichnet man daher als Linksverschiebung ( $P_{50}$  wird kleiner), eine Abnahme als Rechtsverschiebung ( $P_{50}$  wird größer). Der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die  $O_2$ -Dissoziationskurve ist in Tab.1 dargestellt:

<b>Rechtsverschiebung</b> ( <i>periphere <math>O_2</math>-Abgabe <math>\uparrow</math></i> )	<b>Linksverschiebung</b> ( <i>periphere <math>O_2</math>-Abgabe <math>\downarrow</math></i> )
<ul style="list-style-type: none"><li>· Azidose</li><li>· Hyperkapnie</li><li>· Hyperthermie</li><li>· Anämie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Alkalose</li><li>· Hypokapnie</li><li>· Hypothermie</li><li>· fetales Hämoglobin (HbF)</li><li>· Mangel an 2,3-DPG (2,3-Diphosphoglycerat)</li></ul>

*Tab.1: Einflussfaktoren auf die  $O_2$ -Dissoziationskurve (29)*

## 1.2 Messverfahren

Alle Atome und Moleküle reflektieren bzw. absorbieren spezifische Wellenlängen des Lichts. Diese Eigenschaft nutzt man in der Spektrophotometrie, um die Konzentrationen chemischer Stoffe in Gasen oder Flüssigkeiten zu bestimmen. Wird dieses Verfahren für den Nachweis von  $O_2Hb$  und  $_{desoxy}Hb$  benutzt, so spricht man von Oxymetrie.

So wie alle Proteine ändert auch das Hb seine räumliche Konfiguration, wenn es an chemischen Reaktionen teilnimmt. Jede dieser Konfigurationen besitzt ein eigenes Lichtreflexions- bzw. -absorptionsmuster, das sich die unterschiedlichen Verfahren der Pulsoxymetrie zu Nutze machen.

### 1.2.1 Transmissionspulsoxymetrie

Die Transmissionspulsoxymetrie mit Fingerclip-Sensoren (Abb.2), bei der Licht von einer Leuchtdiode (LED) durch das Gewebe gestrahlt und auf der gegenüberliegenden Seite von einer Photodiode detektiert wird, ist heute das Standardverfahren der klinischen Anwendung.

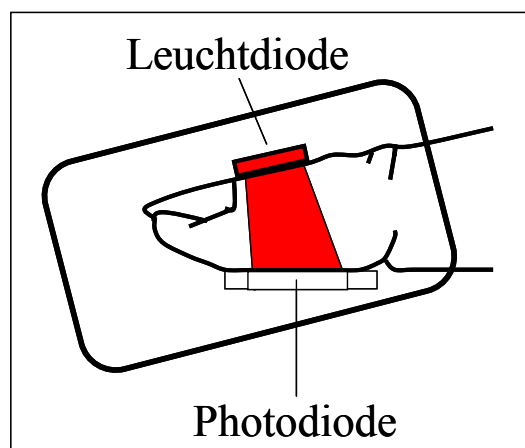


Abb.2: Transmissionspulsoxymetrie

Sie basiert auf den unterschiedlichen Absorptionsspektren (s.Abb.3) von oxygeniertem ( $O_2Hb$ ) und desoxygeniertem Hämoglobin ( $_{desoxy}Hb$ ). Gemessen wird jeweils bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen; zum einen bei 660 nm im Bereich des roten Lichts, da das  $_{desoxy}Hb$  hier am meisten Licht absorbiert und die Extinktionen von  $O_2Hb$  und  $_{desoxy}Hb$  die größte Differenz aufweisen, zum anderen bei 940 nm im infraroten Bereich, da hier das  $O_2Hb$  ein Absorptionsmaximum erreicht. Die Messung bei diesen beiden Wellenlängen ermöglicht die bestmögliche Diskrimination zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin.

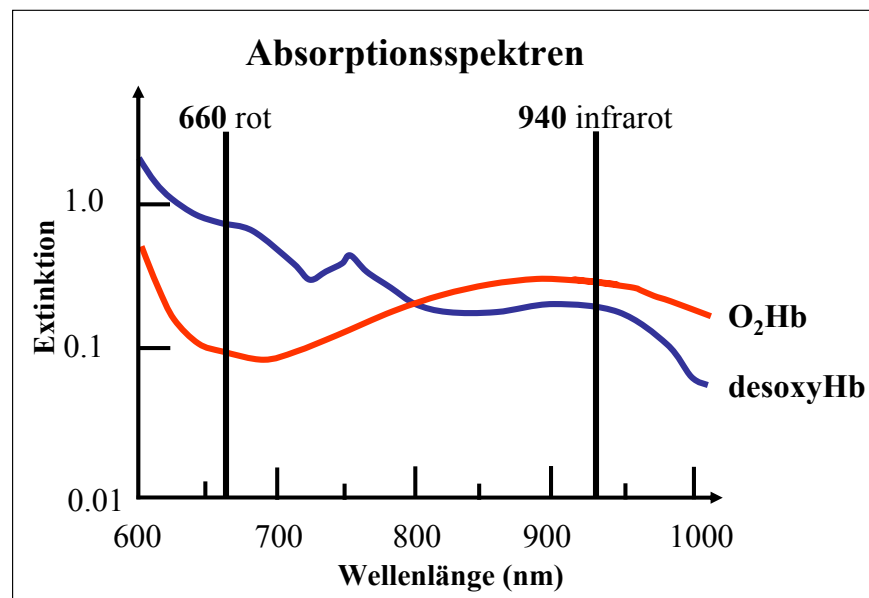


Abb.3: Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin

### 1.2.2 Reflexionspulsoxymetrie

Ein weiteres Verfahren, das bisher allerdings noch keinen routinemäßigen Einsatz in der Klinik findet, ist die Reflexionspulsoxymetrie (Abb.4). Auch hierbei wird Licht von einer Leuchtdiode in das Gewebe hineingestrahlt. Die Photodiode liegt aber in unmittelbarer Nähe der LED auf derselben Oberfläche des Gewebes auf und misst das vom Gewebe reflektierte Licht:

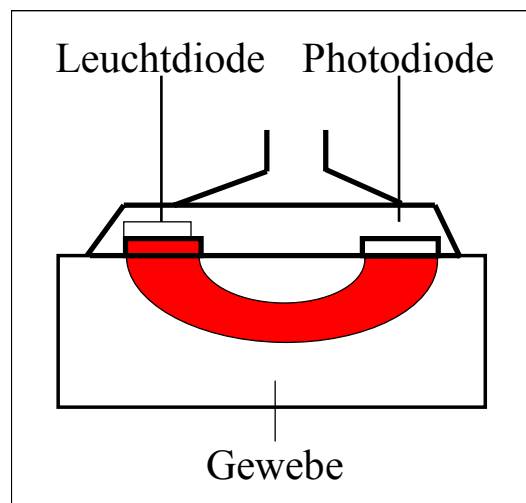


Abb.4: Reflexionspulsoxymetrie

Dieses Verfahren beruht auf den unterschiedlichen Reflexionsspektren (Abb.5) von  $O_2Hb$  und  $desoxyHb$ . Auch bei der Reflexionspulsoxymetrie wird bei 660 nm im roten Bereich gemessen, da hier die Differenz der Reflexionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin am größten ist. Da das eigentlich zu bestimmende  $O_2Hb$  hier bereits sein Reflexionsmaximum aufweist, wird als Referenz im infraroten Bereich an dem Punkt gemessen, an dem  $O_2Hb$  und  $desoxyHb$  gleich viel Licht reflektieren. Dieser Punkt liegt bei 890 nm.

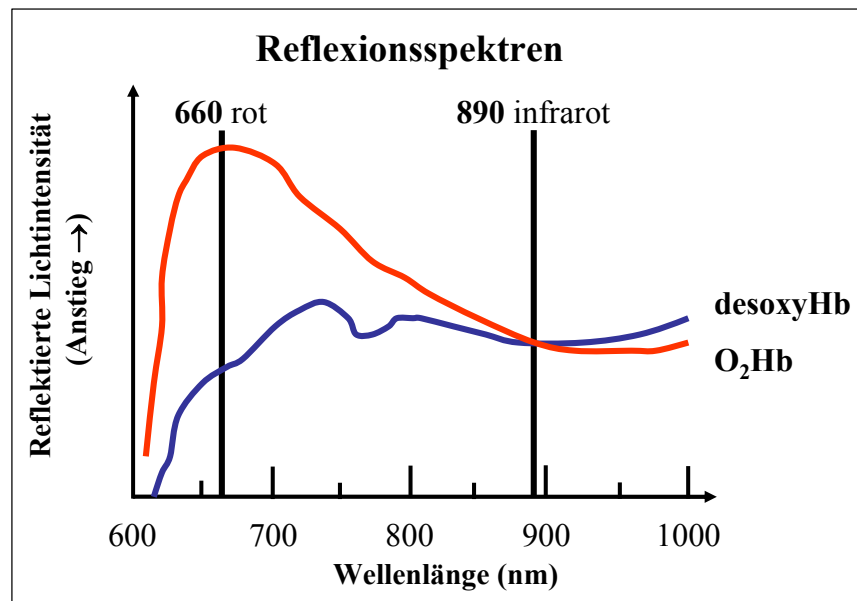


Abb.5: Reflexionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin

### 1.2.3 Messprinzip

Nach dem Lambert-Beer-Gesetz kann die Konzentration eines Stoffes, z.B. des oxygenierten Hb, berechnet werden. Es besagt, dass die Extinktion (E) einer Lösung direkt proportional zur Konzentration (c) der darin gelösten lichtabsorbierenden Stoffe ist, wenn ihr molekularer Extinktionskoeffizient ( $\epsilon$ ) und die optische Wegstrecke (d) bekannt und konstant sind:

$$E = \epsilon \cdot c \cdot d$$

Da sich durch diese Konzentrationsbestimmung alleine jedoch nicht auf die tatsächliche Konzentration des oxygenierten Hb im arteriellen Blut rückschliessen lässt, messen alle Pulsoxymeter nach folgendem Prinzip (Abb.6), um arterielles und venöses Blut besser differenzieren zu können:

Die arterielle Pulsation ruft eine zeitliche Änderung der Lichtabsorption hervor, die bei beiden Messwellenlängen getrennt photometrisch gemessen wird. Diese Schwankungen werden als AC-Signal ("alternate current") bezeichnet.

Dem gegenüber steht eine nahezu konstante Lichtabsorption bzw. -reflexion über die Zeit, die kontinuierlich mitgemessen wird. Sie entsteht durch nicht-pulsatiles arterielles und venöses Blut, sowie durch Haare, Haut, Gewebe und Knochen. Die Gesamtheit dieser statischen Signale bildet das sog. DC-Signal ("direct current").

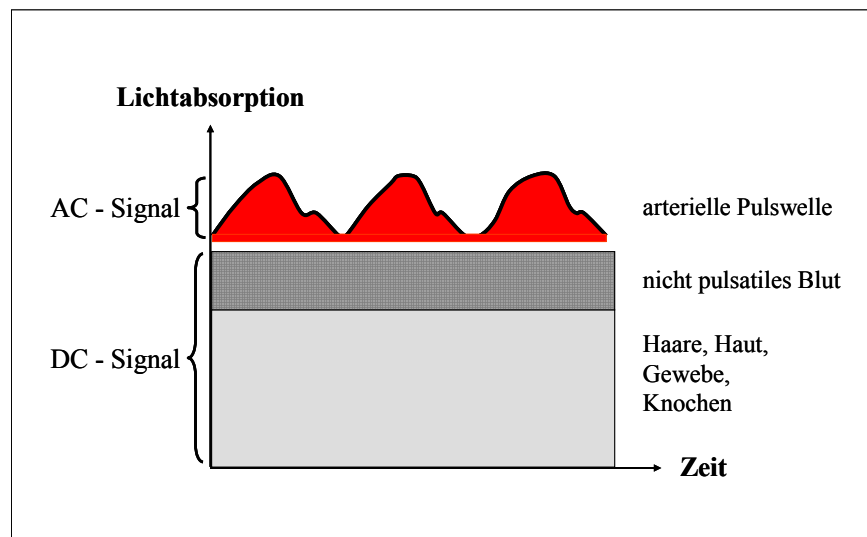


Abb.6: Messprinzip nach Alexander (2)

Aus den genannten Lichtsignalen lässt sich die Messvariable Omega ( $\Omega$ ) [teilweise auch als R bezeichnet], die auf der Grundlage des Lambert-Beer-Gesetzes mit der Sauerstoffsättigung theoretisch in einer nahezu linearen Beziehung steht (Abb.7), wie folgt errechnen:

$$\Omega = \frac{\left(\frac{AC}{DC}\right)_{\text{rot}}}{\left(\frac{AC}{DC}\right)_{\text{infrarot}}}$$

Je niedriger also die  $O_2$ -Sättigung ist, desto höher wird der Wert der Messvariablen  $\Omega$  erwartet. Empirische Studien (38) zeigen allerdings, dass vor allem im Bereich niedriger arterieller Sättigungen die Beziehungslinie in vivo stark von der theoretischen Berechnung abweicht (Abb.7):

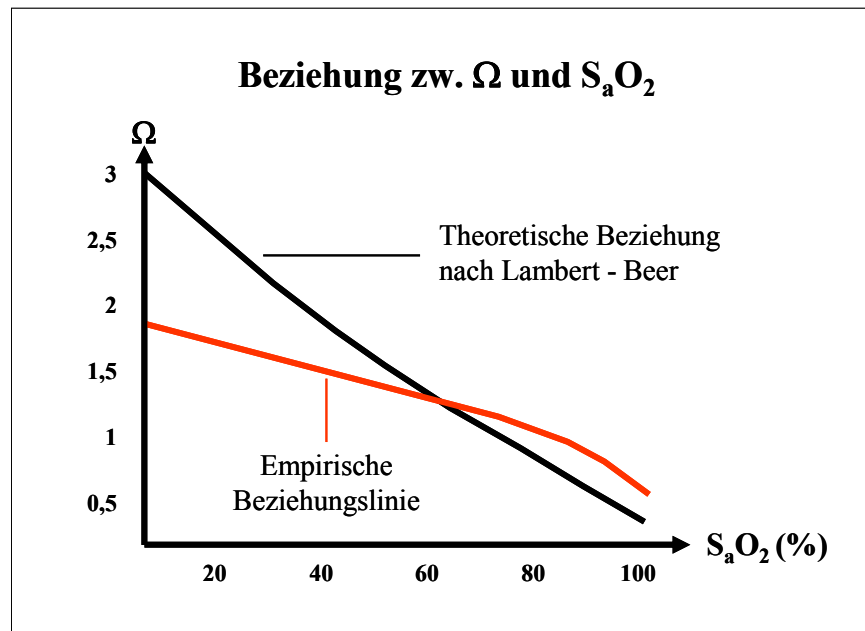


Abb.7: empirische Beziehung der Messvariablen  $\Omega$  mit der arteriellen Sauerstoffsättigung nach Schmitt (38)

#### 1.2.4 Fehlerquellen

Hauptfehlerquelle der Pulsoxymetrie beim wachen Patienten sind Artefakte, die durch Bewegungen des Patienten bzw. des Sensors entstehen (5, 50). Diesen Effekt nennt man auch Penumbra-Effekt. Aber auch Dyshämoglobinämien (6, 36) und Hypo-, Hyper- oder fehlende Perfusion des Gewebes (14) können Störungen verursachen. Gleiches gilt auch für die beim jeweiligen Patienten weitgehend konstant bleibenden Faktoren wie Pigmentierung der Haut (1, 20, 37, 57), Gewebe und Knochen an sich oder Farbinferenzen z.B. durch Nagellacke (12, 15) oder von der Seite einstrahlendes Licht (20, 41, 46)

Kohlenmonoxid (CO) bzw. COHb wird entgegen der häufigen Fehlvorstellung (2) nicht vom Pulsoxymeter als O<sub>2</sub>Hb „gesehen“ und die gemessene S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> ist auch nicht die Summe aus O<sub>2</sub>Hb und COHb. Vielmehr beeinflusst das COHb - ebenso wie das MetHb - das Verhältnis von AC- und DC-Signal (36) und somit die Messvariable  $\Omega$ .

Da Methämoglobin bei beiden Messwellenlängen im roten und infraroten Bereich ein nahezu identisches Absorptionsspektrum aufweist, induziert es bei höheren Konzentrationen (>10%) ein stabiles Verhältnis von AC- zu DC-Signal.

Dieses Verhältnis entspricht in nahezu allen Pulsoxymetern dem Referenzwert für eine S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> von 85% - unabhängig von der tatsächlichen Sauerstoffsättigung. Niedrigere Anteile an MetHb bedingen deshalb unterhalb von 85% S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> relativ zu hohe S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>-Werte, bei Sättigungen oberhalb von 85% S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> reduzieren sie die Anzeige des Pulsoxymeters um etwa die Hälfte des MetHb% (36). Pulsoxymeter werden deshalb empirisch an gesunden Probanden mit normalen COHb- und MetHb-Werten (jeweils unter 2%) geeicht.

Fetales Hämoglobin, das beim Neugeborenen einen Anteil von bis zu 75% am Gesamt-Hb ausmacht, zeigte dagegen bisher keine wesentlichen Unterschiede bei der Messung der Sauerstoffsättigung (4, 35, 36). Auch der arterielle pH-Wert, die Temperatur und ein erhöhter Bilirubingehalt haben keinen signifikanten Einfluss auf die Pulsoxymetrie (36, 54)

Obwohl Hautfarbe, farbige Desinfektionsmittel oder andere lichtabsorbierende Substanzen auf, in oder unter der Haut theoretisch keinen Einfluss auf die S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>-Messung haben sollten, da die Pulsoxymeter nur Absorptionsschwankungen verarbeiten, zeigten sich bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe in mehreren Studien signifikante Unterschiede in der Qualität der Signale und eine geringfügig reduzierte Messgenauigkeit (1, 20, 37, 57).

Ein ähnliches Phänomen wurde im Zusammenhang mit Nagellacken beschrieben. Cote et al (15) fanden, dass schwarze, grüne und blaue Nagellacke die gemessene S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> um durchschnittlich 3%, 5% bzw. 6% reduzierten, wohingegen rote und violette Nagellacke



keinerlei Einfluss auf die Messungen zeigten. Chan et al zeigten ähnliche Ergebnisse für braunen und schwarzen Nagellack (12).

Minderperfusion des Gewebes führt zu geringeren Amplituden der arteriellen Pulsation und damit zu einer Verschlechterung des Verhältnisses von AC- und DC-Signal, was eine Verschlechterung der Messgenauigkeit bedingt bzw. im Extremfall eine Messung der  $S_pO_2$  unmöglich macht (14).

### 1.3 Neuer Pulsoxymetriesensor (REOX)

Als Ursache für das Abweichen der empirischen Beziehungslinie von  $S_aO_2$  und  $\Omega$  von der theoretischen Berechnung und den daraus resultierenden Messfehler im niedrigeren Sättigungsbereich sieht Bernreuter<sup>1</sup> das o.g. DC-Signal (7). Neben den weitestgehend konstant bleibenden Faktoren Haut, Gewebe und Knochen kommt hier vor allem der inkonstante Parameter der Perfusion des Gewebes in Betracht.

Um die Auswirkungen dieser Störeinflüsse zu verringern und somit die Messgenauigkeit erheblich zu verbessern, wurde von Bernreuter eine neue Sensortechnologie (8) (Abb.8) entwickelt:

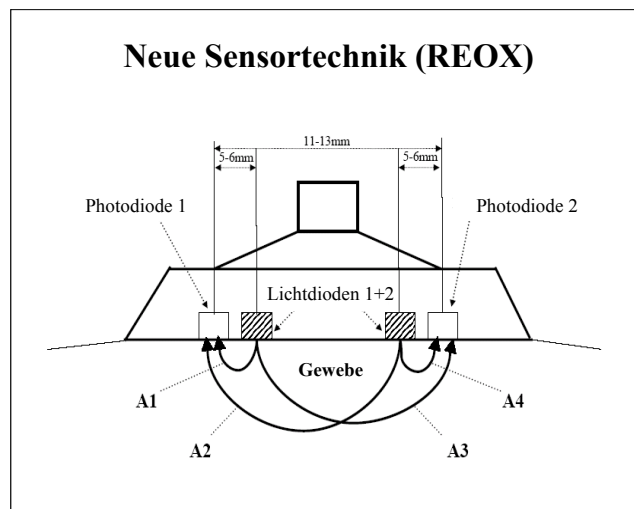


Abb.8: Pulsoxymetrie - Sensor nach Bernreuter (8)  
[ 01.05.2001; Patent-Nr.: US 6,226,540 ]

Neu ist bei diesem - nach dem Prinzip der Reflexionspulsoxymetrie messenden - Sensor nicht nur eine Modifikation der Messwellenlänge im infraroten Bereich (910 nm statt 890 nm), sondern vor allem die Anzahl und die Anordnung der Licht- und Photodioden:

---

<sup>1</sup> Dipl. Ing. (Univ.) Peter Bernreuter ; Erfinder und Patent - Inhaber des neuen Sensors sowie des Berechnungsverfahrens

An der Auflagefläche des Sensors sind zwei aus licht emittierenden Dioden (LED) und Photodioden kombinierte Sensoren-Paare spiegelbildlich zueinander angebracht. So ergeben sich, im Gegensatz zu herkömmlichen Sensoren, die jeweils nur über einen Sender und einen Empfänger verfügen, zusätzlich zu den beiden langen Lichtwegen durch das Gewebe ( $A_2 + A_3$ ) zwei sehr kurze Lichtwege ( $A_1 + A_4$ ) und somit auch die vierfache Anzahl der pro Messung registrierten  $\Omega$ -Werte ( $\Omega_{1-4}$ ).

Neben der Registrierung von  $\Omega_{1-4}$  wurden aus diesen noch die Werte  $\Omega_{\text{mean}}$  und  $\Omega_{\text{diff}}$  errechnet, wobei  $\Omega_{\text{mean}}$  der Mittelwert der jeweiligen  $\Omega_{1-4}$  ist

$$\Omega_{\text{mean}} = \frac{\Omega_1 + \Omega_2 + \Omega_3 + \Omega_4}{4}$$

und  $\Omega_{\text{diff}}$  der Mittelwert aus den letzten Einhundert korrelierten Messwerten ( $f$ ) der entsprechenden Lichtwege ( $\Omega_c$ ), der somit auch die Lichtabschwächung berücksichtigt:

$$\Omega_{\text{diff}} = \frac{f(\Omega_{1c}) \cdot \Omega_1 + f(\Omega_{2c}) \cdot \Omega_2 + f(\Omega_{3c}) \cdot \Omega_3 + f(\Omega_{4c}) \cdot \Omega_4}{4}$$

Abb. 9 zeigt beispielhaft die Ausgabe der registrierten Messwerte auf dem Monitor:

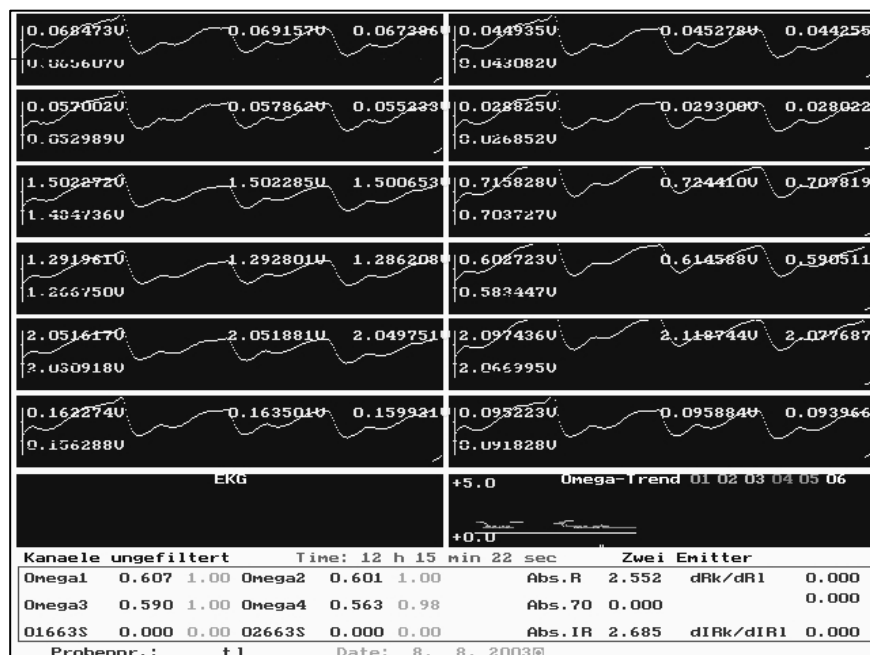


Abb.9: Anzeigemaske des Pulsoxymetriesystems nach Bernreuter (7)

Aufbau von Hard- und Software des neuen Sensors wurden von Peter Bernreuter in einer Dissertationsschrift mit dem Titel "Konzept und technische Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Verbesserung der Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie" ausführlich dargelegt und wird hier nur kurz zusammengefasst.

### 1.3.1 Berechnungsverfahren

Bei erhöhter Absorption werden Lichtanteile, die längere Strecken durch das Gewebe zurücklegen, verhältnismäßig stärker abgeschwächt als diejenigen, die kürzere Strecken durchqueren. Variiert der Blutgehalt im Gewebe, so ist ähnliches zu beobachten. Dies führt dazu, dass mit abnehmendem Blutgehalt des Gewebes die mittlere und differentielle Wegstrecke, die die im Pulsoxymeter registrierten Photonen zurückgelegt haben, verlängert wird.

Daraus ergibt sich, dass die gemessene  $S_pO_2$  nicht nur von der Messvariablen  $\Omega$ , sondern auch von anderen Variablen, z.B. der Perfusion, abhängt. Um die gesamte Lichtabsorption (LA), die näherungsweise dem Logarithmus des DC-Signals entspricht, zu bestimmen und somit die Störeinflüsse in der Berechnung zu eliminieren, kann man folgendermaßen vorgehen:

$$\ln DC \approx LA = \frac{\overbrace{(A2 + A3)}^{\text{lange Lichtwege}} - \overbrace{(A1 + A4)}^{\text{kurze Lichtwege}}}{2}$$

Abb.10: Berechnung der Störeinflüsse durch Berechnung der Lichtabschwächung (7)  
[ 13.07.1999; Patent-Nr.: US 5,922,607 ]

Subtrahiert man also die Summe der Absorptionen der beiden kurzen Lichtwege ( $A1 + A4$ ) von der Summe der Absorptionen der beiden langen ( $A2 + A3$ ), so erhält man die doppelte LA des Gewebes, die - dividiert durch 2 - näherungsweise dem natürlichen Logarithmus des DC-Signals entspricht. Durch die Differenzbildung der Lichtabsorptionen gehen die Lichtintensitäten der beiden Licht emittierenden Dioden deutlich geringer in die resultierende Lichtabschwächung ein und auch die optischen Eigenschaften der Hautoberfläche (Behaarung, Pigmentierung) beeinflussen das Messergebnis wesentlich weniger.

#### 1.4 Near infrared spectroscopy (NIRS)

Die Messeinheit der NIRS, die typischerweise am Kopf angebracht wird, beinhaltet einen Laser der Klasse I (IEC-825), der aus vier Laserdioden besteht, die gepulstes nahinfrarotes Licht der Wellenlängen 775, 810, 850 und 910nm bei einer Spektralbreite von 5nm generieren. Das emittierte Licht wird nach Passage des Gewebes von drei Photodioden detektiert, in elektronische Impulse konvertiert und in der Messeinheit verstärkt. In der zentralen Recheneinheit erfolgt die Auswertung sowie die optische Darstellung der Messdaten. Abb.11 zeigt eine schematische Darstellung der Messeinheit, Abb.12 zeigt den Monitor mit Display und Tastatur.

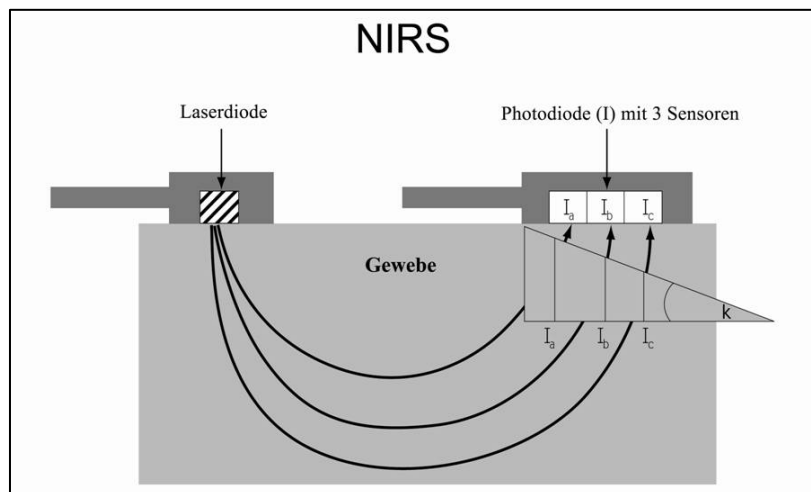


Abb.11: Messeinheit der NIRS

Die Darstellung zeigt die Laserdiode und in 5cm Abstand die dreigeteilte Photodiode, die zur Detektion von drei unterschiedlichen Lichtwegen ( $I_a$ ,  $I_b$ ,  $I_c$ ) durch das Gewebe führt. Der Steigungswinkel ( $k$ ) geht dabei in die Berechnung des Gewebeoxygenierungsindex (tissue oxygenation index, TOI) mit ein.

Bei den durch NIRS bestimmten Messparametern unterscheidet man zwischen direkt gemessenen, errechneten und abgeleiteten Parametern. Vom Gerät direkt gemessen werden Änderungen der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins ( $\Delta O_2Hb$ ) und des desoxygenierten (reduzierten) Hämoglobins ( $\Delta rHb$ ). Dabei handelt es sich nicht um Absolutwerte, sondern vielmehr um Konzentrationsänderungen von einem Ausgangsniveau,

d.h. es wird die Änderung der Molarität ( $\Delta\mu\text{mol/ml}$ ) angegeben. Die gemessenen Änderungen der Konzentrationen von  $\text{O}_2\text{Hb}$  und des  $\text{rHb}$  spiegeln die regionale Durchblutung, das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffausschöpfung des Gewebes wider. Beide Parameter bilden die Grundlage zur Errechnung der Änderung des Gesamthämoglobins ( $\Delta\text{cHb}$ ), des Hämoglobinindex (tissue hemoglobine index, THI) und des Gewebeoxygenierungsindex (tissue oxygenation index, TOI). Dabei entspricht die Summe aus  $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$  und  $\Delta\text{rHb}$  dem Gesamthämoglobin respektive seiner Konzentrationsänderung ( $\Delta\text{cHb}$ ). Die Differenz aus  $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$  und  $\Delta\text{rHb}$  führt zur so genannten Hämoglobindifferenz, die zur Beschreibung der Veränderung der zerebralen Oxygenierung herangezogen werden kann.

$$\text{TOI} = \frac{k \cdot \text{O}_2\text{Hb}}{k \cdot \text{O}_2\text{Hb} + k \cdot \text{rHb}}$$

Dieser Gewebeoxygenierungsindex (TOI), entspricht in gewissen Grenzen der Änderungen der Sauerstoffsättigung im zerebralen Gewebe von einer gedachten Grundlinie (10) und spiegelt Änderungen des zerebralen Blutflusses mit höherer Sensitivität wider als das  $\text{tHb}$ , was Tsuji et al. an neugeborenen Ferkeln bereits nachweisen konnten (51). Die Streuung des Lichts im Gewebe geht dabei durch Anwendung des von Suzuki (47) beschriebene Prinzip der „spatial resolved spectroscopy“ in die Berechnung mit ein.



Abb.12: Monitor mit Display und Tastatur<sup>2</sup>

Graphische Ausgabe der in halbsekündlichem Intervall gemessenen Werte  $\Delta O_2Hb$  und  $\Delta rHb$  als Konzentrationsänderung in  $\Delta \mu\text{mol/ml}$  gegen die Zeit. Zeitgleich werden die errechneten Werte für THI und TOI dargestellt.

---

<sup>2</sup> NIRO 300, HAMAMATSU Photonics, Herrsching



## 2 Hypothese und Fragestellung

Da die Lichtabschwächung im Gewebe (LA) also einen Einfluss auf die Bestimmung der  $S_pO_2$  zu haben scheint, soll sie zukünftig in deren Berechnung mit einbezogen werden. Dazu ist es geplant, zusätzlich zur Standard-Kalibration aus Messvariabler  $\Omega$  und  $S_aO_2$  diese auch mit der LA in Beziehung zu setzen. Somit könnte mit dem neuen Sensor also jedem  $\Omega$ -Wert in Abhängigkeit von der jeweiligen Lichtabschwächung ein spezifischer Sättigungswert zugeordnet werden.

Da mit dem neuen Sensor bisher keine Messdaten vorlagen, stellten sich uns folgende Fragen, die im tierexperimentellen Modell geklärt werden sollen:

1. Kann in unserem Modell eine Hypoxämie bis in einen niedrigen Sättigungsbereich von ca. 20 %  $S_aO_2$  induziert werden ?
2. Unterscheidet sich die Lichtabschwächung gewebeabhängig ?
3. Beeinflusst die Lichtabschwächung die Beziehung zwischen  $\Omega$  und  $S_aO_2$  ?
4. Bringt die neue Sensortechnologie eine deutliche Verbesserung der Messgenauigkeit in der Pulsoxymetrie ?
5. Lässt sich mit der neuen Sensortechnologie im niedrigen Sättigungsbereich der Anteil oxygenierten Hämoglobins besser bestimmen als mit der near infrared spectroscopy (NIRS) ?

### 3 Methodik

#### 3.1 Versuchstiere

Nach Genehmigung durch die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern (AZ: 211-2531-18/01) wurden die Versuche zwischen Juni 2001 und März 2002 an 17 gesunden neugeborenen deutschen Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von  $6,4 \pm 2,4$  kg durchgeführt. Die Tiere wurden vom Lehr- und Versuchsgut der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bezogen und unmittelbar vor Versuchsbeginn an das Institut für Chirurgische Forschung gebracht, um eine möglichst kurze Trennung vom Muttertier zu gewährleisten. Die pflegerische und tierärztliche Betreuung der Tiere war durch Anwesenheit des entsprechenden Fachpersonals jederzeit sichergestellt und die Tiere wurden entsprechend dem „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ (NIH publication No. 85-23, revised 1985, 1996) gepflegt. Das Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland wurde in der aktuellen Fassung befolgt.

#### 3.2 Anästhesie und Beatmung

Sämtliche chirurgische Präparationen sowie die Positionierung der Katheter und alle Messungen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Nach intramuskulärer Prämedikation der Tiere mit 20 mg/kg Körpergewicht (KG) Ketamin<sup>3</sup> und 1,5 mg/kg KG Midazolam<sup>4</sup> wurde unter Insufflation von 4 l/min Sauerstoff eine laterale Ohrvene mit einem 22G-Venenverweilkatheter punktiert. Über diesen Katheter wurde die Narkose mit 0,025 mg/kg KG Fentanyl<sup>5</sup>, 4 mg/kg KG Propofol<sup>6</sup> und 0,5 mg/kg KG Atracurium<sup>7</sup> eingeleitet.

---

<sup>3</sup> Pharmacia & Upjohn, Erlangen

<sup>4</sup> Merckle, Blaubeuren

<sup>5</sup> Janssen, Neuss

<sup>6</sup> AstraZeneca, Wedel

<sup>7</sup> Curamed Pharma, Karlsruhe

Daraufhin wurden die Tiere orotracheal mit einem Murphy-Tubus<sup>8</sup>, Innendurchmesser 4,5 - 5,0 mm, intubiert und für die Dauer des Versuchs volumenkontrolliert mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 4 cm H<sub>2</sub>O beatmet<sup>9</sup>.

In der Stabilisierungsphase wurden die Beatmungsparameter so gewählt, dass sich eine Normokapnie (etCO<sub>2</sub> 29±7 mmHg) einstellte. Der pH<sub>art</sub> wurde dadurch bei 7,56 ±0,06 gehalten.

Die Narkose wurde als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durch kontinuierliche Infusion von 0,05 mg/kg/h Fentanyl und 6 mg/kg/h Propofol aufrecht erhalten.

Zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis wurden initial 16 ml/kg KG, im weiteren Verlauf 6 ml/kg/h einer Mischung aus 5%iger Glucose-Lösung und Vollelektrolyt-Lösung im Verhältnis 1:1 infundiert. Sämtliche Infusionslösungen wurden auf 37 °C vorgewärmt.

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich mit einer nasal applizierten Sonde gemessen und durch den bedarfsgerechten Einsatz einer Heizmatte und gewärmten Gel-Pads bei 37,8 ±1,8°C gehalten.

### **3.3 Chirurgische Präparation und Anlage der Katheter**

Die Tiere wurden in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert und an ein Drei-Kanal-EKG angeschlossen. Nach Rasur der entsprechenden Hautstellen wurden unter sterilen Bedingungen folgende Katheter platziert:

Nach Lokalisation der Arteria und Vena femoralis mit einer Dopplersonde<sup>10</sup> wurde in Seldinger-Technik ein 22G Katheter<sup>11</sup> in die Arteria femoralis eingebracht. Dieser Katheter diente der kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung und der Entnahme der arteriellen Blutproben.

---

<sup>8</sup> Mallinckrodt Medical, Ireland

<sup>9</sup> Servo 900b, Siemens-Elma, Schweden

<sup>10</sup> ELCAT handydop, Elcat GmbH, Wolfratshausen

<sup>11</sup> Arrows, Erding

Auf der kontralateralen Seite wurde ebenfalls in Seldinger-Technik nach Lokalisation mittels Doppler ein identischer 22G Katheter in die Vena femoralis eingebracht, welcher der Flüssigkeitssubstitution und der Aufrechterhaltung der TIVA diene.

War ein Platzieren der Katheter in Seldinger-Technik nicht möglich, so wurden die entsprechenden Gefäße chirurgisch präpariert und die Katheter unter direkter Sicht eingebracht.

Da bei Schweinen eine extrathorakale Herzdruckmassage aufgrund der anatomischen Verhältnisse ineffektiv ist, wurden alle Tiere median thorakotomiert, um im Falle eines hypoxisch bedingten Herzstillstandes eine intrathorakale Herzdruckmassage durchführen zu können.

Im Anschluss daran wurde jeweils einer der neuen Sensoren über dem Vorderlaufmuskel, ein weiterer über der Rüsselscheibe positioniert, um so die Messvariablen  $\Omega_{1-4}$  über verschiedenen Geweben abzuleiten.

Um die Lichtabschwächung im Gewebe weiter zu erhöhen, wurde bei neun Versuchstieren jeweils unter dem neuen Sensor am Vorderlauf schwarze Tinte subcutan infiltriert.

Am Huf desselben Vorderlaufs, an dem auch einer der neuen Sensoren platziert wurde, wurde zusätzlich ein Standard-Transmissionspulsoxymeter mit Fingerclipsensor<sup>12</sup> angebracht.

Zuletzt positionierten wir nach Rasur frontal am Kopf einen near infrared spectroscopy (NIRS) Sensor<sup>13</sup>, der nicht-invasiv mit einer Laserdiode bei vier unterschiedlichen Wellenlängen die Konzentrationen von O<sub>2</sub>Hb, rHb, cHb und oxygeniertem Cytochrom aa<sub>3</sub> misst. Unabhängig davon wird auch der tissue oxygenation index (TOI) und der tissue hemoglobine index (THI) bestimmt.

---

<sup>12</sup> Model 3800, Datex-OHMEDA, Diessenhofen, Schweiz

<sup>13</sup> NIRO 300, HAMAMATSU Photonics, Herrsching

### 3.4 Versuchsprotokoll

Nach Abschluss der chirurgischen Präparationen und Anlage der Katheter wurden die Tiere in einer 30-minütigen Stabilisierungsphase mit Raumluft beatmet. Im Anschluss daran wurde die erste Doppelmessung („Baseline“) durchgeführt.

Um die gewünschten niedrigen Sättigungswerte zu erreichen, wurden die Tiere mit einem hypoxischen Gasgemisch aus Raumluft und Stickstoff beatmet und so die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) schrittweise von 21% bis auf 1,25% reduziert (Abb. 10). Da sich zu Beginn der Desaturierungsphasen die Omega-Werte zunächst ändern, wurde das Erreichen eines konstanten Sättigungsniveaus abgewartet. Eine Messung wurde erst durchgeführt, wenn sich die kontinuierlich detektierten Omega-Werte und die cerebrale Gewebeoxygenierung (TOI) stabilisiert hatten.

Zwischen den einzelnen Absättigungen konnten sich die Versuchstiere bei Beatmung mit Raumluft erholen. Zu keiner Zeit wurde dabei mit mehr als 21%  $F_{iO_2}$  ventiliert.

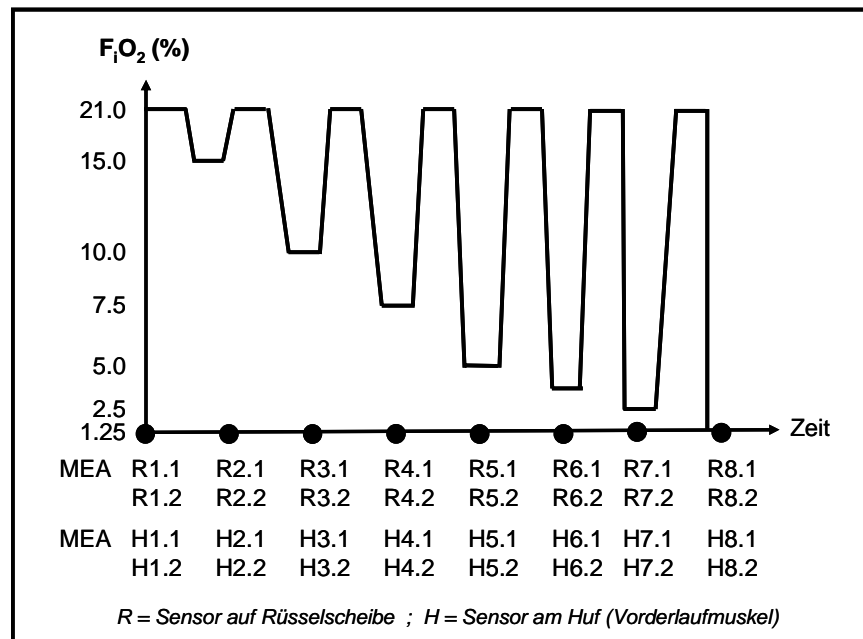


Abb.13: Versuchsprotokoll

In jeder Absättigungsstufe erfolgten für beide Sensoren getrennt voneinander simultane Doppelmessungen (Abb. 10), bei denen die 4 Omega-Werte des jeweiligen Sensors registriert und eine arterielle Blutprobe aus der Arteria femoralis entnommen wurde. Die Blutproben wurden in den speziellen heparinisierten Blutentnahmespritzen<sup>14</sup> sofort auf Eis gelegt und direkt im Anschluss an die jeweilige Messung analysiert (s.u.).

### 3.5 Messparameter

Die bei den Messungen entnommenen arteriellen Blutproben wurden jeweils in einem Blutgasanalysegerät und einem CO-Oxymeter<sup>15</sup> analysiert.

Im Blutgasanalysegerät<sup>16</sup> wurde mittels eines Clark-Sensors der arterielle Sauerstoffpartialdruck bestimmt.

In derselben Blutprobe wurde im CO-Oxymeter durch Absorptionsmessung bei 6 verschiedenen Wellenlängen der Anteil des oxygenierten Hämoglobins bestimmt. Die so bestimmte Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut diente uns als Referenzwert.

Desweiteren wurden zu allen Messzeitpunkten die Omega-Werte ( $\Omega_{1-4}$ ,  $\Omega_{\text{mean}}$ ,  $\Omega_{\text{diff}}$ ) registriert bzw. berechnet und die Lichtabschwächung im Gewebe berechnet, um beide später mit der  $S_aO_2$  in Beziehung setzen zu können.

Simultan hierzu wurden auch die Messwerte des Standard-Pulsoxymeters und der near infrared spectroscopy (NIRS) registriert.

---

<sup>14</sup> BD DriHepTM Plus 3ml LuerLockTM, Becton Dickinson, Heidelberg

<sup>15</sup> IL 682, Instrumentation Laboratory, Kirchheim

<sup>16</sup> System 860, Chiron Diagnostics, Fernwald

### 3.6 Statistik

Die erhobenen Daten wurden computergestützt unter Verwendung eines Statistiksoftware-Pakets (SAS<sup>17</sup>) und eines Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft Excel<sup>18</sup>) ausgewertet.

1. Um die Qualität unserer Daten in den einzelnen Desaturierungsstufen zu überprüfen und um zu zeigen, dass niedrige Sättigungswerte von ca. 20%  $S_aO_2$  und tiefer induziert werden konnten, wurden die mit dem Blutgasanalysegerät bestimmten arteriellen Sauerstoffpartialdrücke ( $P_aO_2$ ) gegen die arterielle Sauerstoffsättigung ( $S_aO_2$ ) aufgetragen und eine sigmoidale Kurve angepasst (Boltzmann-Fit).
2. Ob sich die Lichtabschwächung gewebeabhängig unterscheidet, wurde mittels Varianzanalyse für normalverteilte Messwerte ermittelt (ANOVA). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ -Fehler) von  $p < 0,05$  wurde dabei als statistisch signifikant angesehen. Hierbei wurden die Unterschiede der Lichtabschwächung zwischen den Ableitungsorten Rüssel und Vorderlauf verglichen. Bei neun Tieren wurde die Lichtabschwächung am Vorderlauf durch subcutane Injektion von schwarzer Tinte zusätzlich erhöht.
3. Um zu sehen, ob die Lichtabschwächung die Beziehung zwischen  $\Omega$  und  $S_aO_2$  beeinflusst, wurden Kalibrationsgeraden für die mit dem Blutgasanalysegerät bestimmte  $S_aO_2$  für jedes an der Rüsselposition gemessene  $\Omega$  erstellt. Die berechneten Kalibrationsgeraden wurden darauf mit den tatsächlichen in Beziehung gesetzt. Hierbei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wurden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen deren Mittelwert in Bland-Altman-Diagrammen (9) aufgetragen, sowie der systematische Fehler gegen  $\Omega_{diff}$  mittels t-Test überprüft.

---

<sup>17</sup> SAS Release 8.02, SAS Institute Inc., Cary NC, USA

<sup>18</sup> Excel, Microsoft Deutschland, Unterschleißheim

4. Für jede Messung der  $S_aO_2$  wurde die relative Standardabweichung bestimmt. Diese wiederum wurde mittels t-Test auf signifikante Unterschiede zu der aus  $\Omega_{diff}$  berechneten Sauerstoffsättigung überprüft, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde.
5. In der gleichen Weise wurden für den Vergleich mit der near infrared spectroscopy (NIRS) Regressionsgeraden für das oxygenierte ( $\Delta O_2Hb$ ), das desoxygenierte Hämoglobin ( $\Delta rHb$ ) und den TOI erstellt und mit den Referenzwerten aus den Blutgasanalysen verglichen. Die Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden der einzelnen Tiere wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (45) auf statistisch signifikante Unterschiede hin überprüft. Auch hier wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

### 3.6.1 Methodische Probleme

Einzelne der Versuchstiere mussten während der Versuche in einer oder mehreren Desaturierungsstufen kardiopulmonal reanimiert werden. Die intrathorakale Herzdruckmassage führte durch unvollständigen Schluss der Tricuspidalklappe zum Rückfluss venösen Blutes. Diese venöse Pulsation zeigte sich in einem zusätzlichen AC-Signal, welches das eigentliche arterielle AC-Signal teilweise überlagerte.

Deshalb wurden die während Herzdruckmassage gewonnenen Daten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.



## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Fragestellungen dargestellt. Zur besseren Orientierung steht die jeweilige Fragestellung am Beginn des entsprechenden Abschnitts direkt unter der Überschrift.

### 4.1 Hypoxämie

**Kann in unserem Modell eine Hypoxämie bis in einen niedrigen Sättigungsbereich von ca. 20 %  $S_aO_2$  induziert werden ?**

Mit den während der einzelnen Desaturierungsstufen im Blutgasanalysegerät bestimmten arteriellen Sauerstoffpartialdrücken und der  $S_aO_2$  wurde mittels Boltzmann-Fit eine charakteristische sigmoidale Sauerstoff-Bindungskurve erstellt. Diese zeigt, dass wir mit unserem Versuchsprotokoll das gesamte Spektrum der Sättigungswerte von etwa 2% bis 99% erreicht haben. Der in unseren Versuchen ermittelte Halbsättigungsdruck liegt dabei bei  $p_{50} = 29$  mmHg. Die mittlere Abweichung zwischen den einzelnen Doppelmessungen bei den entsprechenden Messzeitpunkten von nur 1,18% zeigt, dass jeweils stabile Sättigungsniveaus erreicht wurden.

Oberhalb einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 20% lag die Abweichung der Messwerte innerhalb  $\pm 5$  mmHg von der sigmoidalen Bindungskurve, unterhalb von 20% Sauerstoffsättigung innerhalb von  $\pm 10$  mmHg. Demnach misst auch das Blutgasanalysegerät im niedrigen Sättigungsbereich mit einer leicht erhöhten Variabilität. Diese bestätigt sich, trägt man die Differenzen der beiden Methoden gegen deren Mittelwerte in einem Bland-Altman-Diagramm auf (Variabilität  $\pm 12\%$  bei niedrigen Sauerstoffsättigungswerten).

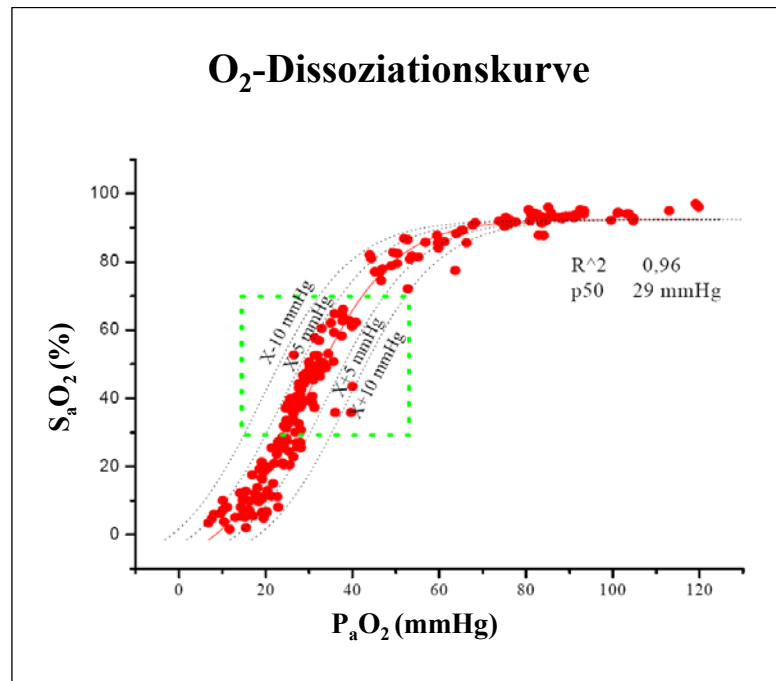


Abb.14a: sigmoidale O<sub>2</sub>-Dissoziationskurve (Boltzmann-Fit)

Mit eingezeichnet sind die jeweils um  $\pm 5$  mmHg und  $\pm 10$  mmHg links- bzw. rechtsverschobenen sigmoidalen O<sub>2</sub>-Dissoziationskurve.

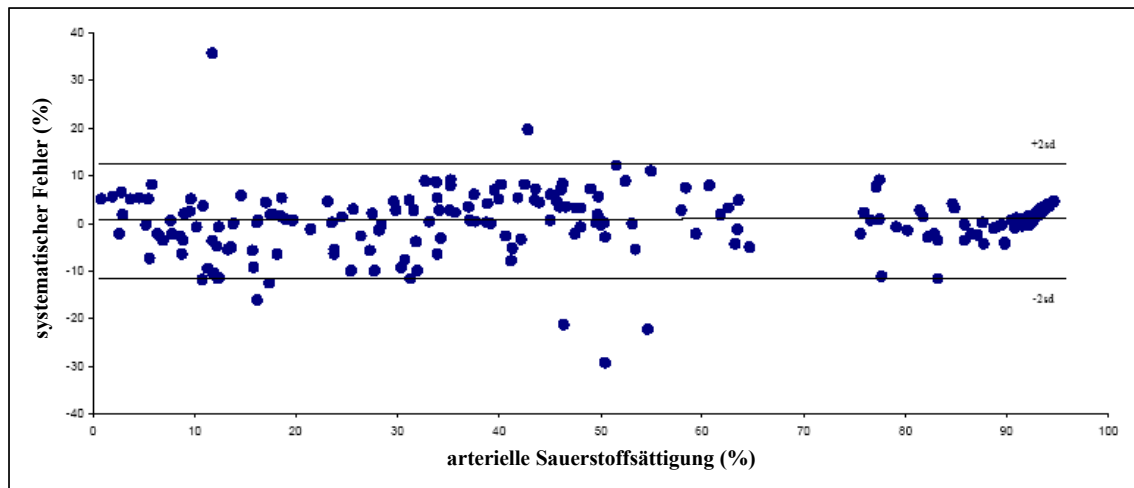


Abb.14b: Bland-Altman-Diagramm

Die Differenzen der beiden Messmethoden sind gegen deren Mittelwert aufgetragen. Das 95% Konfidenzintervall ( $\pm 2$  Standardabweichungen) gibt die Schwankungsbreite der Messwerte an.

## 4.2 Lichtabschwächung

### Unterscheidet sich die Lichtabschwächung gewebeabhängig ?

Zu jedem Messzeitpunkt wurde die Lichtabschwächung im roten ( $LA_{\text{rot}}$ ) und infraroten ( $LA_{\text{ir}}$ ) Bereich für jeden einzelnen Ableitungsort getrennt nach o.g. Verfahren berechnet. Zusätzlich wurde bei 9 Versuchstieren unter dem neuen Sensor am Vorderlauf subcutan schwarze Tinte injiziert, um die Lichtabschwächung weiter zu erhöhen.

Mittels Varianzanalyse für Normalverteilte Messwerte (ANOVA) wurde die Lichtabschwächung auf signifikante Unterschiede zwischen den Ableitungsorten Rüssel und Vorderlauf (mit und ohne Tinte) untersucht. Hierbei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ -Fehler) von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Tab.2 zeigt, dass sich die Lichtabschwächung deutlich gewebeabhängig unterscheidet:

	<b>Rüssel</b>	<b>n</b>	<b>Vorderlauf</b>	<b>n</b>	<b>Vorderlauf<sub>Tinte</sub></b>	<b>n</b>
$LA_{\text{rot}}$	$2,12 \pm 0,48$	200	$2,06 \pm 0,35$ *	70	$2,76 \pm 0,53$ *	124
$LA_{\text{ir}}$	$1,87 \pm 0,58$	200	$1,72 \pm 0,34$	70	$1,97 \pm 0,41$ *	124
* $p < 0,05$ (ANOVA)						

Tab.2: Lichtabschwächung ( $LA$ )  $\pm 1$  Standardabweichung unterschiedlicher Applikationsorte, Rüssel und Huf und nach subcutaner Injektion von schwarzer Tinte am Vorderlauf

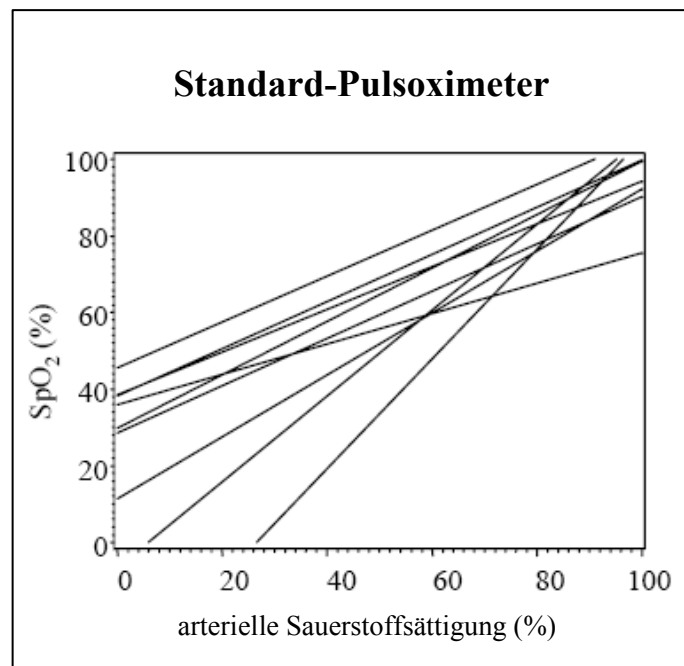
Im Bereich roten Lichts unterschied sich die Lichtabschwächung ( $LA_{\text{rot}}$ ) am Rüssel signifikant ( $p < 0,05$ ) von der am Vorderlauf. Die Injektion schwarzer Tinte führte zu einer zusätzlichen, ebenfalls signifikanten, Steigerung der  $LA$ .

Die Lichtabschwächung im infraroten Bereich ( $LA_{\text{ir}}$ ) zeigte zwar ebenso deutliche Unterschiede zwischen Rüssel und Vorderlauf, diese waren jedoch nicht signifikant. Auch hier konnte durch die schwarze Tinte eine zusätzliche Steigerung der  $LA$  erreicht werden, was zu signifikanten Differenzen führte.

#### 4.3 Einfluss der Lichtabschwächung auf $\Omega$ und $S_aO_2$

**Beeinflusst die Lichtabschwächung die Beziehung zwischen  $\Omega$  und  $S_aO_2$  und bringt die neue Sensortechnologie (REOX) dadurch eine deutliche Verbesserung der Messgenauigkeit in der Pulsoxymetrie ?**

Für jedes am Rüssel gemessene  $\Omega$  ( $\Omega_{1-4}$ ), sowie für deren Mittelwerte ( $\Omega_{\text{mean}}$ ) und für  $\Omega_{\text{diff}}$  wurden Kalibrationsgeraden in Bezug auf die mit dem CO-Oxymeter bestimmte  $S_aO_2$  erstellt, wobei bei  $\Omega_{\text{diff}}$  die Lichtabschwächung bereits in die Berechnung mit einfließt. Die Kalibrationsgeraden aller  $\Omega$  ( $\Omega_{1-4}/\Omega_{\text{mean}}/\Omega_{\text{diff}}$ ) zeigen eine Annäherung, bzw. Schnittpunkte, im Bereich einer arteriellen Sauerstoffsättigung von etwa 70%. Je tiefer die  $S_aO_2$ , desto weiter driften die Kalibrationsgeraden auseinander (Abb.15b). Die Kalibrationsgeraden des Standard-Pulsoxymeters streuen bereits ab einer Sauerstoffsättigung unter 80% deutlich (Abb.15a).



*Abb.15a: Kalibrationsgeraden des Standard-Pulsoxymeters*

*Jede Linie entspricht einem einzelnen Versuchstier. Ab etwa 80% arterieller Sauerstoffsättigungen driften die Kalibrationsgeraden zunehmend auseinander.*

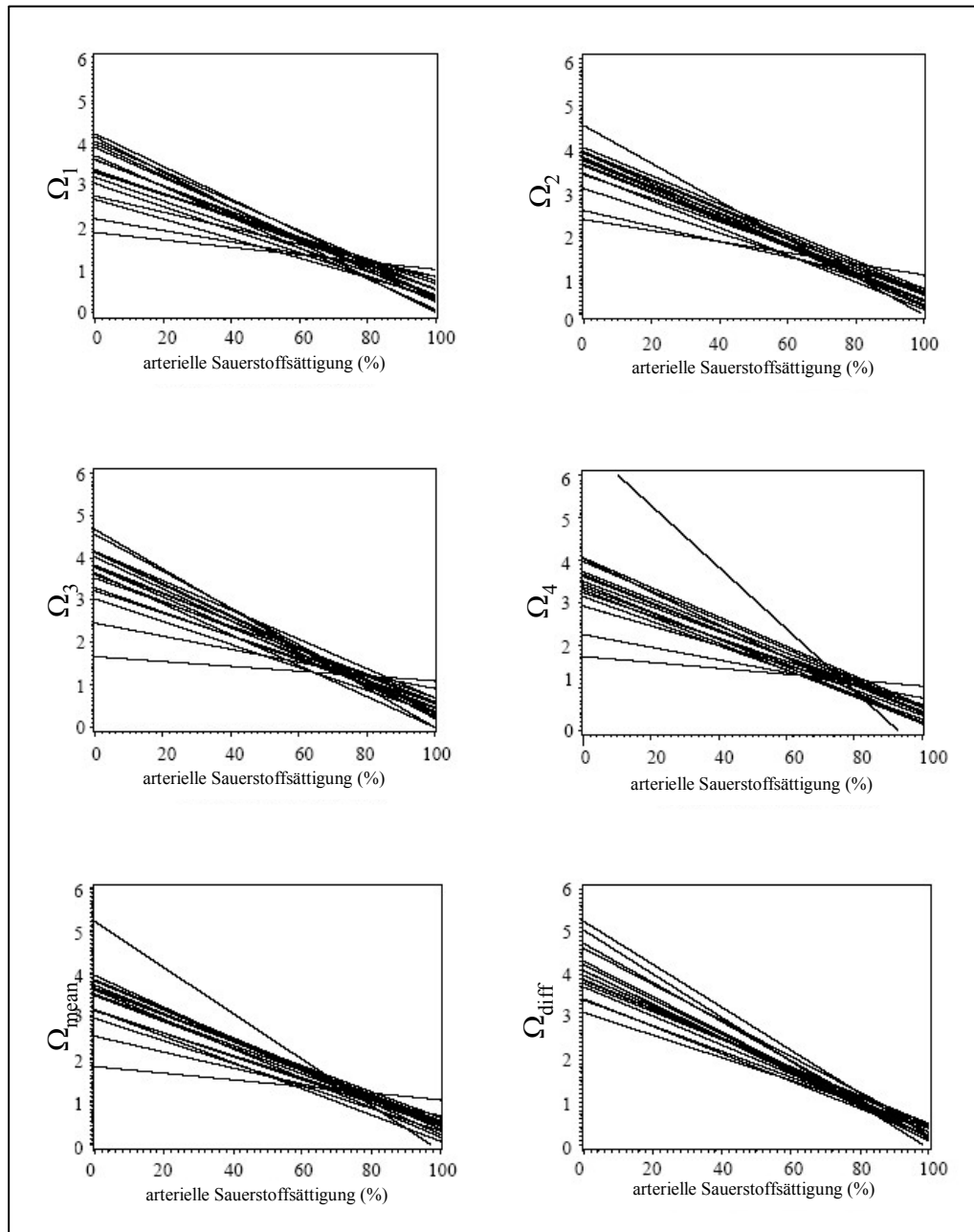


Abb.15b: Kalibrationsgeraden aller gemessenen  $\Omega$

Jede Linie entspricht einem einzelnen Versuchstier. Im Bereich von arteriellen Sauerstoffsättigungen um etwa 70% nähern sich die Kalibrationsgeraden an, unterhalb von 70% driften sie jedoch zunehmend auseinander.

Zunächst wurden die berechneten Regressionsgeraden mit den tatsächlichen Regressionsgeraden in Beziehung gesetzt, die sich durch die lineare Regression aus x:y, bzw. y:x wie folgt ergeben:

$$\left. \begin{array}{l} y = a_1 x + b_1 \\ x = a_2 y + b_2 \end{array} \right\} y = a_1 (a_2 y + b_2) + b_1$$

$$y_{(\text{real})} = \frac{1}{a_2} x - \frac{b_2}{a_2}$$

Hierbei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  als statistisch signifikant angesehen. Die Steigungen, Achsenschnittpunkte, Korrelationskoeffizienten, mittlerer quadratischer Fehler, Anzahl der Messungen (n) und Ergebnisse der Regressionsanalyse aller Messungen sind in Tab.3 zusammengefasst:

	$\Omega_1$	$\Omega_2$	$\Omega_3$	$\Omega_4$	$\Omega_{\text{mean}}$	$\Omega_{\text{diff}}$
<b>Steigung</b>	-30,8	-32,6	-31,0	-32,9	-32,4	-28,7
<b>Achsenschnittpunkt</b>	111,4	111,7	113,1	112,7	112,5	108,5
<b>Korrelationskoeffizient</b>	0,90	0,90	0,86	0,90	0,91	0,92
<b>mittlerer quadratischer Fehler</b>	13,57	13,58	15,82	13,55	13,15	11,83
<b>n =</b>	124	126	125	121	126	123
<b>Regressionsanalyse</b>	*	*	*	*	*	*
* $p < 0,001$						

*Tab.3: Parameter und Regressionsanalyse aller  
Kalibrationsgeraden der einzelnen  $\Omega$  ( $\Omega_1$ -4/ $\Omega_{\text{mean}}$ / $\Omega_{\text{diff}}$ )*

Die Messungenauigkeit (systematischer Fehler, Bias) des neuen Pulsoxymeters für die Kalibration mit jedem  $\Omega$  wurde in Bland-Altman-Diagrammen gegen die Mittelwerte der mit dem CO-Oxymeter bestimmten arteriellen Sauerstoffsättigungen aufgetragen. Dabei zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede der  $S_pO_2$  (neues Pulsoxymeter) und der  $S_aO_2$  (CO-Oxymeter). Der systematische Fehler lag für den gesamten Bereich von 2-100%  $S_aO_2$  zwischen 0-1%, nahm aber mit abfallender  $S_aO_2$  etwas zu.

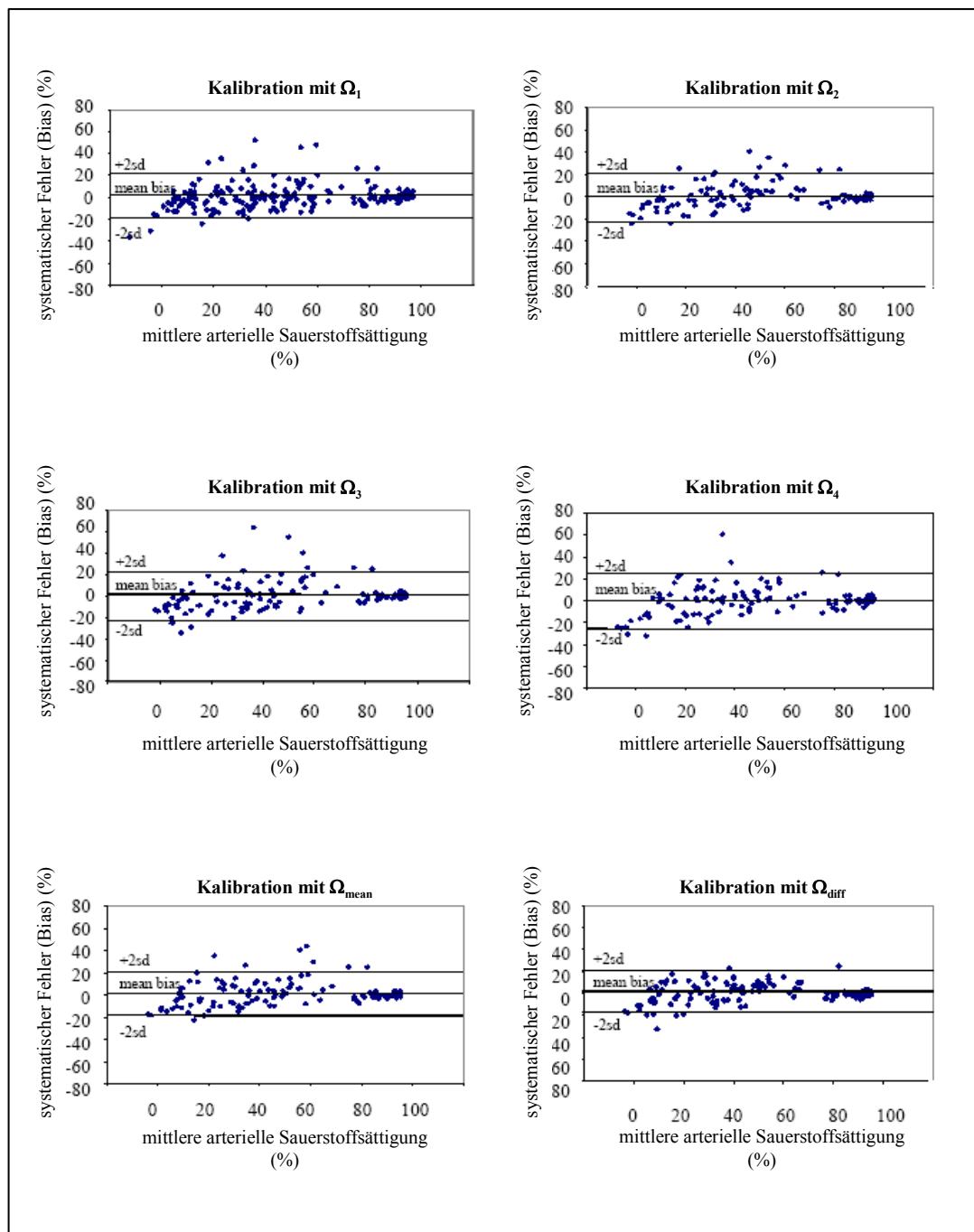


Abb.16: Bland-Altman-Diagramme (9)

In den Bland-Altman-Diagrammen werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen. Die Messgenauigkeit (mean bias) wird dabei durch eine durchgezogene Linie dargestellt. Das 95% Konfidenzintervall ( $\pm 2$  Standardabweichungen) wird durch die beiden gepunkteten Linien begrenzt und gibt die Schwankungsbreite der Messwerte an.

Betrachtet man aber nicht nur die Differenz der Mittelwerte, sondern auch die Standardabweichungen (1SD) - und somit die Exaktheit des Verfahrens - so fällt auf, dass diese durchschnittlich etwa 9-15% vom Mittelwert der mit dem CO-Oxymeter bestimmten  $S_aO_2$  abweichen. Lediglich für die (die Lichtabschwächung mit einberechnende) Kalibration mit  $\Omega_{diff}$  ist eine geringe Tendenz der Verbesserung der Genauigkeit (9,54%) zu erkennen.

Tab.4 zeigt systematischen Fehler (Bias) und Exaktheit (1SD) des neuen Verfahrens im Vergleich zum Standard-Transmissionspulsoxymeter, jeweils für die Bereiche zwischen 2-100%, 70-100%, 30-70% bzw. <30%  $S_aO_2$ . Die statistischen Signifikanzen wurden von jedem Messverfahren gegen das Reflexionspulsoxymeter unter Berücksichtigung der Lichtabschwächung im Gewebe ( $\Omega_{diff}$ ) getestet. Das Reflexionspulsoxymeter, das die Lichtabschwächung im Gewebe berücksichtigt ( $\Omega_{diff}$ ), misst signifikant genauer als das Standard-Transmissionspulsoxymeter (Tab.4).

Vergleicht man bei dem neuen Reflexionspulsoxymeter (REOX) die Messungen unter Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe ( $\Omega_{diff}$ ) mit denen, welche die Lichtabschwächung im Gewebe noch nicht mit dem neuen Verfahren berücksichtigen ( $\Omega_{1-4}$ , REOX), zeigt sich im Bereich zwischen 70-100% und 30-70%  $S_aO_2$  eine tendenziell genauere Messung unter Berücksichtigung der Lichtabschwächung.

Im gesamten Messbereich von 2-100% und im Bereich einer  $S_aO_2$  kleiner als 30% konnte die Messgenauigkeit des Reflexionspulsoxymeters durch Berücksichtigung der Lichtabschwächung im Gewebe nicht weiter verbessert werden.



In vivo Validierung eines neuen Verfahrens zur Pulsoxymetrie im niedrigen  
Sauerstoffsättigungsbereich

S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 2-100%							
	Ω <sub>1</sub>	Ω <sub>2</sub>	Ω <sub>3</sub>	Ω <sub>4</sub>	Ω <sub>mean</sub>	Ω <sub>diff</sub>	Standard-Pulsoxymeter
syst. Fehler (%)	-0,48	-0,48	-1,67	-0,64	-1,07	-1,09	6,61 *
Exaktheit (1SD, %)	11,88	11,30	14,91	13,19	11,76	9,54	18,24
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 70-100%							
	Ω <sub>1</sub>	Ω <sub>2</sub>	Ω <sub>3</sub>	Ω <sub>4</sub>	Ω <sub>mean</sub>	Ω <sub>diff</sub>	Standard-Pulsoxymeter
syst. Fehler (%)	-2,02 *	-1,82 *	-0,06 *	-0,51	1,30	1,24	3,04 *
Exaktheit (1SD, %)	3,95	2,79	3,22	3,89	2,66	2,30	2,70
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 30-70%							
	Ω <sub>1</sub>	Ω <sub>2</sub>	Ω <sub>3</sub>	Ω <sub>4</sub>	Ω <sub>mean</sub>	Ω <sub>diff</sub>	Standard-Pulsoxymeter
syst. Fehler (%)	5,97	2,73 *	0,03	0,68	2,26	1,33	-0,64 *
Exaktheit (1SD, %)	18,15	11,95	14,60	12,04	13,79	8,75	17,23
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> < 30%							
	Ω <sub>1</sub>	Ω <sub>2</sub>	Ω <sub>3</sub>	Ω <sub>4</sub>	Ω <sub>mean</sub>	Ω <sub>diff</sub>	Standard-Pulsoxymeter
syst. Fehler (%)	-3,35	-3,57	-4,86	-2,21	-4,83	-3,65	32,56 *
Exaktheit (1SD, %)	16,04	14,30	21,05	19,17	13,80	13,42	19,86

Tab.4: systematischer Fehler (mittlere Abweichung, %) und Präzision (1SD, %) zwischen S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> (REOX) und S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (Blutgasanalysegerät)

\*  $p < 0,05$ , t-Test (system. Fehler, jedes Messverfahren wurde gegen Ω<sub>diff</sub> getestet)

Bezogen auf den Bereich der S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> von 70-100% zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Messgenauigkeit. Die Standardabweichung (1SD) vom Mittelwert der mit dem CO-Oxymeter bestimmten S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> betrug hier nur noch etwa 2-4%.

Zwischen 30-70% S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> zeigten sich ebenfalls deutliche, jedoch nicht signifikante Unterschiede in der Exaktheit der beiden Methoden (8,75% vs. 17,23%).

Systematischer Fehler und Präzision wurden anschließend mittels t-Test auf signifikante Unterschiede zu der mittels Ω<sub>diff</sub> berechneten S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> (REOX) hin überprüft, da hier die Lichtabschwächung bereits in die Berechnung mit einfließt. Im Bereich zwischen

2-100%  $S_aO_2$  konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, auch wenn eine Tendenz zugunsten des durch Einbeziehung der LA optimierten  $\Omega_{diff}$  zu erkennen ist.

Lediglich für den systematischen Fehler der  $\Omega_{1-4}$  im Bereich zwischen 70-100% und  $\Omega_2$  im Bereich 30-70% konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch das Standard-Pulsoxymeter maß signifikant schlechter.

Zusätzlich wurde für jede Messvariable  $\Omega$  ( $\Omega_{1-4}/\Omega_{mean}/\Omega_{diff}$ ) die relative Standardabweichung (%) bestimmt (Tab.5). Diese wiederum wurde mittels t-Test auf signifikante Unterschiede zu der aus  $\Omega_{diff}$  berechneten  $S_pO_2$  (REOX) hin überprüft, wobei auch hier ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde. Wie in Tab.5 dargestellt unterschieden sich die relativen Standardabweichungen kaum. Signifikante Unterschiede konnten keine ausgemacht werden.

	$\Omega_1$	$\Omega_2$	$\Omega_3$	$\Omega_4$	$\Omega_{mean}$	$\Omega_{diff}$
<b>relative SD (%)</b>	4,26	4,14	4,29	4,34	4,16	4,30
<b>n =</b>	219	219	219	218	219	217

*Tab.5: relative Standardabweichung (%) und Anzahl der Messungen (n)*

\*  $p < 0,05$  , t-Test (relative SD :  $\Omega_{diff}$ )

#### 4.4 Near infrared spectroscopy (NIRS)

**Lässt sich mit der neuen Sensortechnologie im niedrigen Sättigungsbereich der Anteil oxygenierten Hämoglobins besser bestimmen als mit der near infrared spectroscopy (NIRS) ?**

In der gleichen Weise wie für den neuen REOX-Sensor wurden Regressionsgeraden für das oxygenierte ( $\Delta O_2Hb$ ) und desoxygenierte (reduzierte) Hämoglobin ( $\Delta rHb$ ) und den TOI für die near infrared spectroscopy (NIRS) erstellt.

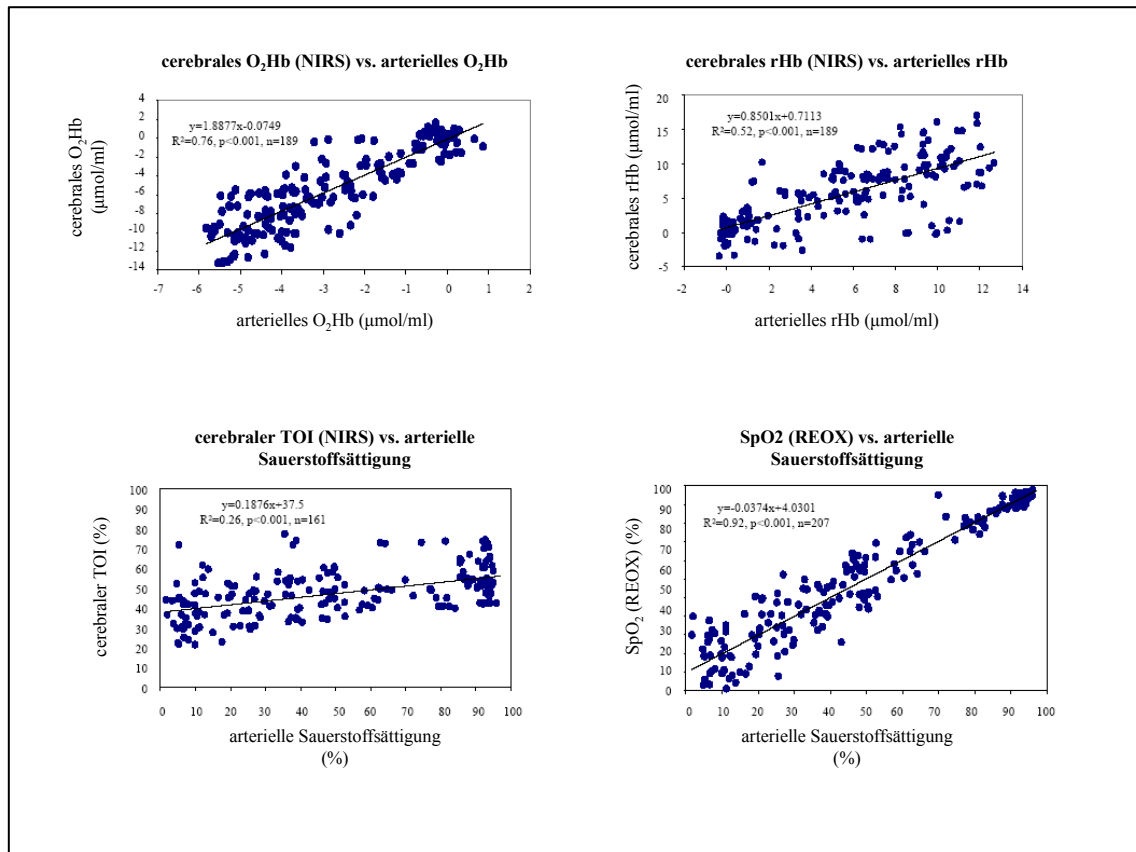


Abb.16: Regressionsgeraden für  $\Delta O_2Hb$ ,  $\Delta rHb$ , TOI und  $S_pO_2$  (REOX)

Die mit der NIRS gemessenen Konzentrationen von  $\Delta O_2Hb$  korrelieren gut mit der im CO-Oxymeter bestimmten Menge an  $O_2Hb$ , während  $\Delta rHb$  nur eine mäßige Korrelation zeigt (s.u.). Die mit dem neuen Pulsoxymetriesensor (REOX) gemessene  $S_pO_2$  zeigt im Gegensatz zum TOI eine sehr gute Korrelation mit der arteriellen Sauerstoffsättigung.

Dabei zeigte sich eine gute Korrelation der  $\Delta O_2Hb$  (NIRS) mit der im arteriellen Blut bestimmten Menge an  $O_2Hb$  ( $\mu\text{mol/ml}$ ), sowie eine mäßige Korrelation der  $\Delta rHb$  (NIRS) mit der im arteriellen Blut bestimmten Menge an  $_{\text{desoxy}}Hb$  ( $\mu\text{mol/ml}$ ).

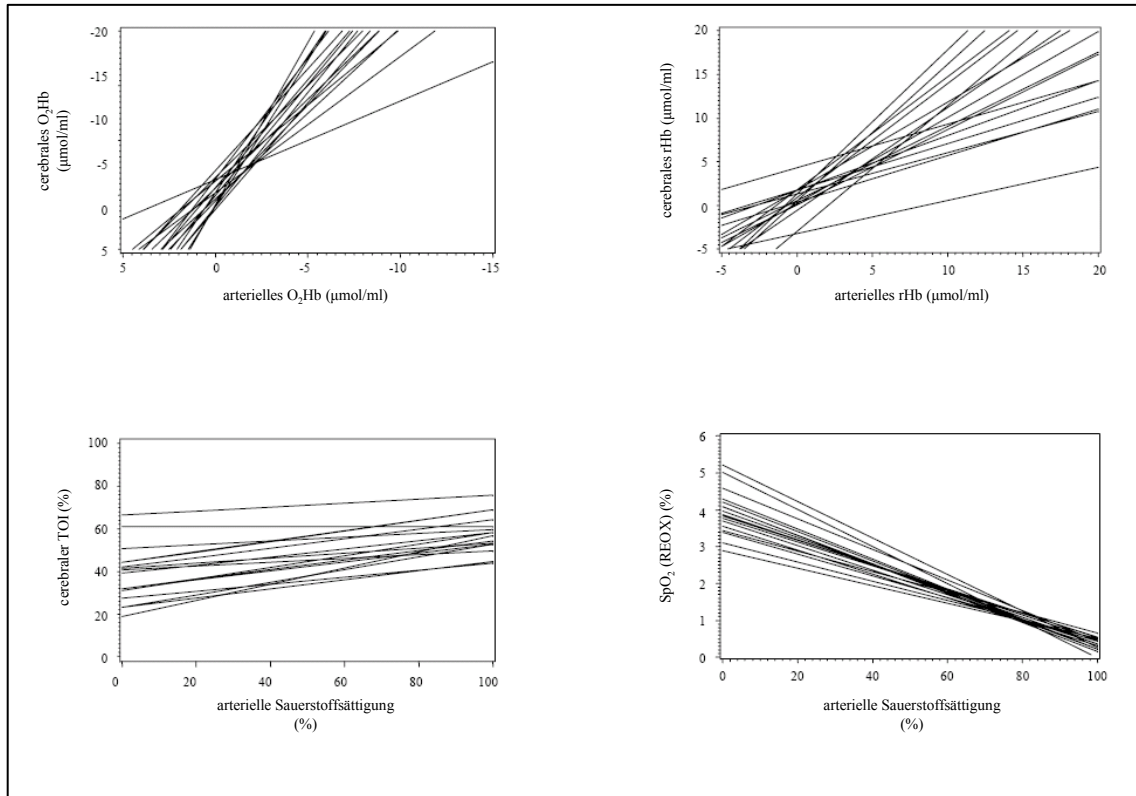
Während die mit dem neuen REOX-Sensor gemessene  $S_pO_2$  eine sehr gute Korrelation zur arteriellen  $S_aO_2$  zeigte, war die des TOI (NIRS) schlecht. Die Steigung der Regressionsgeraden ( $y=ax+b$ ), der Determinationskoeffizient ( $R^2$ ), das Signifikanzniveau ( $p<0,001$ ) und die Anzahl der Messungen ( $n$ ) sind in Tab.6 zusammengefasst:

	$\Delta O_2Hb$	$\Delta rHb$	TOI	$S_pO_2$ (REOX)
<b>Steigung</b>	$y = 1,8877x - 0,0749$	$y = 0,8501x + 0,7113$	$y = 0,1876x + 37,5$	$y = 0,0374x + 4,0301$
<b><math>R^2</math></b>	0,76	0,52	0,26	0,92
<b>Signifikanzniveau</b>	*	*	*	*
<b>n =</b>	189	189	161	207
* $p < 0,001$				

*Tab.6: Korrelation von  $\Delta O_2Hb$  und  $\Delta rHb$  (NIRS) mit der art.  $O_2Hb$  bzw.  $_{\text{desoxy}}Hb$  ( $\mu\text{mol/ml}$ ) und von TOI (NIRS) und  $S_pO_2$  (REOX) mit der arteriellen Sauerstoffsättigung (%)*

Ebenso wie für den REOX-Sensor wurden auch für die mit dem NIRS gemessenen Variablen für jedes einzelne Tier Kalibrationsgeraden erstellt und analysiert. Entsprechend der Regressionsanalyse zeigte sich auch hier eine gute Korrelation der gemessenen  $\Delta O_2Hb$  ( $R^2=0,90\pm 0,06$ ) und  $\Delta rHb$  ( $R^2=0,91\pm 0,04$ ) mit den entsprechenden Referenzwerten der arteriellen Blutgasanalysen, aber eine nur mäßige für den TOI ( $R^2=0,83\pm 0,15$ ).

Betrachtet man die Darstellung der Kalibrationsgeraden (Abb.17) wird diese Beobachtung weiter bestätigt. Auch die relative Standardabweichung spiegelt dieses Verhalten wieder. Hier wurden die größten Schwankungen für den TOI (36%) registriert, während  $\Delta rHb$  (19%) und  $\Delta O_2Hb$  (11%) geringere Abweichungen zeigten.



*Abb.17: Kalibrationsgeraden für  $\Delta O_2Hb$ ,  $\Delta rHb$ , TOI und  $S_pO_2$  (REOX)*

*Während die Messwerte (NIRS) der Konzentrationsänderungen für oxygeniertes Hämoglobin und desoxygeniertes Hämoglobin gut mit den Referenzwerten (CO-Oxymeter) korrelieren, zeigt der TOI über den gesamten Bereich der arteriellen Sauerstoffsättigung von 2-100% eine schlechte, die mit dem neuen Pulsoxymetriesensor (REOX) gemessene  $S_pO_2$  dagegen eine sehr gute Korrelation mit der  $S_aO_2$ .*

Korrelationskoeffizient, relative Standardabweichung und Anzahl der Messungen (n) sind in Tab.7 dargestellt:

	$\Delta O_2Hb$	$\Delta rHb$	TOI	$S_pO_2$ (REOX)
<b>Korrelationskoeffizient</b>	$0,90 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,15$	$0,95 \pm 0,05$
<b>relative SD (%)</b>	11%	19%	36%	5%
<b>Signifikanz</b>				*
<b>n =</b>	16	16	16	16
* $p < 0,05$ (Wilcoxon-Rangsummentest)				

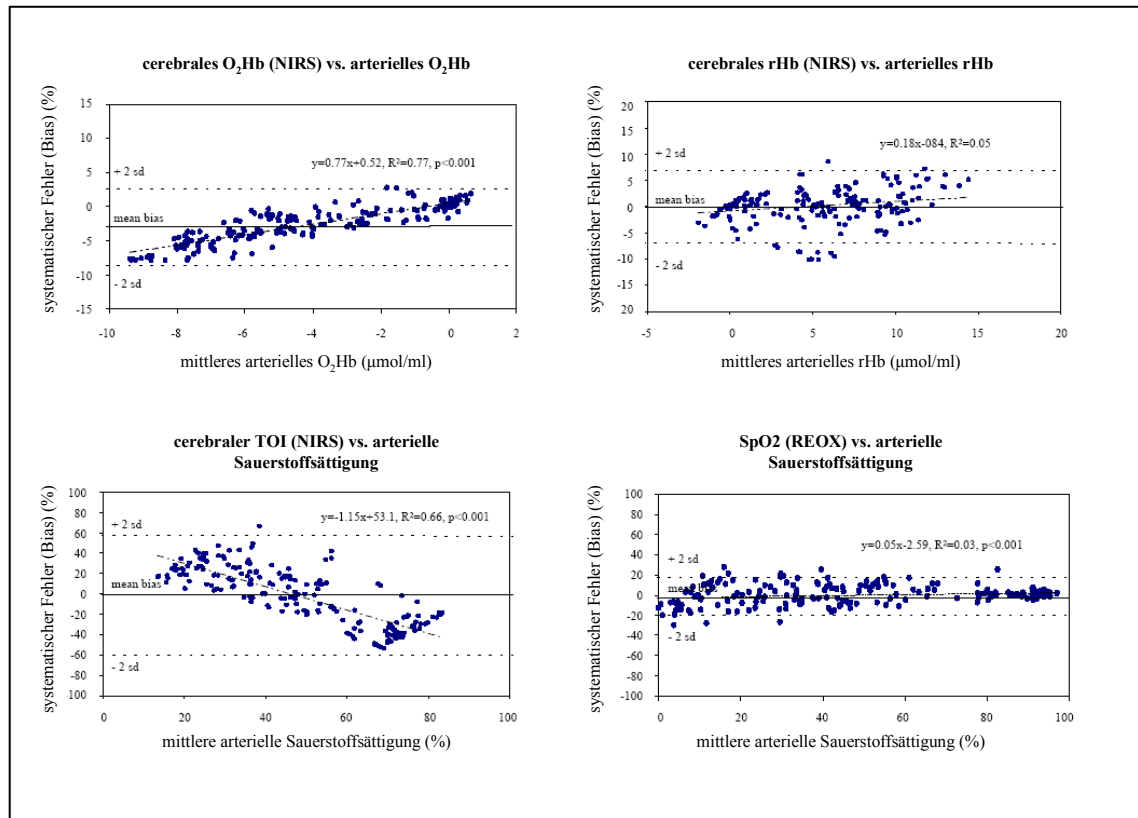
*Tab.7: Korrelationskoeffizienten und relative Standardabweichungen (SD) der  
Regressionsgeraden der einzelnen Versuchstiere (n)*

Die Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden für die mit dem neuen Sensor (REOX) berechnete  $S_pO_2$  waren signifikant höher als die für die mit der NIRS gemessenen Unterschiede der Konzentrationen des oxigenierten ( $\Delta O_2Hb$ ) und desoxygenierten ( $\Delta rHb$ ) Hämoglobins und des daraus abgeleiteten TOI.

Dies wurde durch Überprüfung mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (45) auf statistisch signifikante Unterschiede bestätigt, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde.

Zur weiteren Überprüfung der Reliabilität der untersuchten Methoden wurden die mit der NIRS gemessenen Werte für Änderungen der Konzentrationen des oxigenierten ( $\Delta O_2Hb$ ), des desoxygenierten ( $\Delta rHb$ ) Hämoglobins und des daraus abgeleiteten TOI mit den im CO-Oxymeter bestimmten Referenzwerten verglichen, indem die Differenzen der beiden Messmethoden gegen deren Mittelwert nach Bland-Altman (9) aufgetragen wurden.

Die Messgenauigkeit (mean bias) wird dabei durch eine durchgezogene Linie dargestellt. Das 95% Konfidenzintervall ( $\pm 2$  Standardabweichungen) wird durch die beiden gepunkteten Linien begrenzt und gibt die Schwankungsbreite der Messwerte an.



*Abb.18: Bland-Altman-Diagramm (9)*

*Trotz niedrigem systematischen Messabweichung für  $\Delta O_2Hb$  ( $-2,52\mu\text{mol/ml}$ ),  $\Delta rHb$  ( $0,05\mu\text{mol/ml}$ ) und TOI ( $-3,33\%$ ) ist die Exaktheit der Messverfahren ( $\pm 1SD$ ) dennoch gering:  $\Delta O_2Hb$  und  $\Delta rHb$  ( $3\mu\text{mol/ml}$ ) und TOI (29%). Die  $S_pO_2$  (REOX) zeigte im Vergleich zur  $S_aO_2$  (CO-Oxymeter) praktisch keine Abweichung ( $0,15\%$ ) und eine akzeptable Genauigkeit (9,65%).*

In Tab.8 sind nochmals systematischer Fehler (mittlere Abweichung, %) und Präzision (1SD, %) der einzelnen Messverfahren im Bezug zum Referenzwert angegeben. Ebenfalls die Präzision (1SD<sub>mean</sub>, %) in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der Referenzwerte.

Das der systematische Fehler auch mit dem Verhältnis der Mittelwerte der Konzentrationsänderungen des oxygenierten ( $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ ) und des TOI zu denen der arteriellen Referenzwerte korreliert, zeigen die jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ), die für einen proportionalen Messfehler sprechen. Für das desoxygenierte Hämoglobin ( $\Delta\text{rHb}$ ) konnte dieser Fehler nicht nachgewiesen werden.

	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	TOI	$\text{SpO}_2$ (REOX)
<b>syst. Fehler (%)</b>	-2,52 $\mu\text{mol/ml}$	0,05 $\mu\text{mol/ml}$	-3,33%	0,15%
<b>Exaktheit (1SD, %)</b>	3 $\mu\text{mol/ml}$	3 $\mu\text{mol/ml}$	29%	9,65%
<b>Exaktheit (1SD<sub>mean</sub>, %)</b>	66%	-66%	58%	19%
<b><math>R^2</math></b>	0,77	0,05	0,66	0,03
<b>Signifikanz</b>	*		*	*
<b>n =</b>	205	205	195	217
* p< 0,001				

*Tab.8: systematischer Fehler (mittlere Abweichung, %) und Präzision (1SD, %) zwischen den einzelnen Messverfahren und den Referenzwerten*



## 5 Diskussion

Da mit dem neuen Pulsoxymetriesensor (REOX) bisher keine Messdaten vorlagen, waren die Ziele der vorliegenden Studie zum Einen die Etablierung eines Tiermodells, das eine stufenweise Hypoxämie bis in einen niedrigen Sättigungsbereich von ca. 20%  $S_aO_2$  induziert, zum Anderen sollte verifiziert werden, ob die Lichtabschwächung tatsächlich gewebeabhängige Unterschiede aufweist und somit eventuell auch die Beziehung der Messvariablen  $\Omega$  mit der arteriellen Sauerstoffsättigung beeinflusst.

Zusätzlich sollte überprüft werden, ob die neue Sensortechnik eine deutliche Verbesserung der Messgenauigkeit mit sich bringt und ob im niedrigen Sättigungsbereich der Anteil oxygenierten Hämoglobins besser detektiert werden kann als mit der near infrared spectroscopy (NIRS).

Die dafür angewandten Methoden und die Ergebnisse werden im Folgenden kritisch diskutiert.

## 5.1 Diskussion der Methoden

### 5.1.1 Modell und Versuchsprotokoll

Die vorliegende Untersuchung wurde am Modell des narkotisierten und sternotomierten neugeborenen Hausschweines durchgeführt. Da eine mögliche Anwendung des neuen Systems die Onlineüberwachung des Feten unter der Geburt sein kann, wählten wir als Versuchstiere neugeborene Ferkel. Diese eignen sich aufgrund der ähnlichen Größe und des ähnlichen Alters im Vergleich zu Neugeborenen besonders. Auch die lichtabsorbierenden und chemischen Eigenschaften des Hämoglobins unterscheiden sich nicht bis wenig zwischen neugeborenen Menschen und Ferkeln (32, 52, 53).

Die charakteristische sigmoidale Sauerstoff-Bindungskurve in Abb.14 zeigt deutlich, dass wir mit unserem Modell das gesamte Spektrum der Sättigungswerte von etwa 2% bis 99%  $S_aO_2$  reproduzierbar erreichen konnten. Wie erwartet, führten die induzierten Hypoxämien bei einigen Tieren zu einem Kreislaufversagen. Um hierbei eine effektive Herzdruckmassage durchführen zu können, wurden alle Tiere median thorakotomiert.

Unsere ursprüngliche Annahme, die bei effektiver Herzdruckmassage gewonnenen Daten für die Kalibration verwenden zu können, musste leider aus folgenden Gründen verworfen werden: während Herzdruckmassage kam es auf der Anzeigeeinheit des neuen Sensors (REOX) zu einem zusätzlichen AC-Signal, da es durch die direkte Kompression des Herzens zu keinem suffizienten Verschluss der Herzklappen kam. Aus dem ungenügenden Schluss der Tricuspidalklappe ergab sich eine deutliche venöse Pulsation, so dass jeder der beiden Gipfel des Pulsoxymeter-Signals entweder durch die „normale“ arterielle Pulsation oder aber die venöse Gegenpulsation hervorgerufen sein konnte. Zusätzlich überlagerten sich die unterschiedlichen Signale teilweise, was eine sichere Differenzierung und somit eine Verwertung der Daten unmöglich machte.

Daher wurden die während Herzdruckmassage gewonnenen Daten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

### 5.1.2 Anästhesie

In der vorliegenden Versuchsserie sollte eine Hypoxie durch schrittweise Desaturierung der Versuchstiere erfolgen. Dies wurde durch Beimischung von Stickstoff zur Beatmungsluft erreicht was die Intubation und kontrollierte Beatmung der Versuchstiere voraussetzte. Neben Sedierung und Analgesie der Tiere, sollte die Narkose die Steuerung der Desaturierung nicht beeinträchtigen. Da durch die Hypoxie vor allem in den niedrigeren Desaturierungsstufen mit kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen bis hin um hypoxischen Herz-Kreislauf-Stillstand zu rechnen war, sollte die Narkose auch möglichst wenig Einfluss auf die Hämodynamik nehmen.

Es wurde eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol<sup>19</sup> und Fentanyl<sup>20</sup> mittels kontinuierlicher Infusion von 0,05 mg/kg/h Fentanyl und 6 mg/kg/h Propofol durchgeführt.

Obwohl Propofol, ein lipidsubstituiertes Phenolderivat (6,2 Diisopropylphenol) im Vergleich zu Barbituraten und Etomidat die stärksten kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen (Hypotonien) hervorruft, ist es heute vor allem aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit (1-3 min) und seiner guten Steuerbarkeit das Standardhypnotikum zur Aufrechterhaltung einer TIVA (33). Zudem sind die genannten Nebenwirkungen hauptsächlich dosisabhängig und treten bei kontinuierlicher Dauerinfusion bedeutend seltener auf als bei Bolusinjektionen. Für Etomidat fehlt die Zulassung zur Dauerinfusion gänzlich (33).

Aufgrund geringeren Einflusses auf die Hämodynamik wurde Fentanyl, ein Morphin-agonist der Klasse der 4-Anilinopiperidine mit einer mittleren Wirkdauer von 20-30 min, dem kurzwirksamen Remifentanyl zur Analgesie vorgezogen (18).

Insgesamt ist die Kreislaufwirkung der verwandten Substanzen beim herzgesunden neugeborenen Schwein als gering einzustufen.

---

<sup>19</sup> AstraZeneca, Wedel

<sup>20</sup> Janssen, Neuss

## 5.2 Diskussion der Messmethoden

Die Kenntnis der arteriellen Sauerstoffsättigung ist im klinischen Alltag von hoher Relevanz. Die Pulsoxymetrie ist heute ein Routineverfahren, das zur Überwachung von Erwachsenen, Kindern und Säuglingen eingesetzt wird. Neben der Anästhesie, den Intensiv- und Überwachungsstationen wird sie zunehmend auch auf normalen Pflegestationen eingesetzt (30). Die auf dem Markt befindlichen Transmissionspulsoxymeter die hierbei zum Einsatz kommen wurden empirisch an freiwilligen gesunden Probanden kalibriert (5, 11, 56), die über unterschiedliche Zeiträume Luft mit reduziertem Sauerstoffgehalt geatmet haben und verfügen alle über eine ausreichende Messgenauigkeit von etwa 3,5-13% im Bereich oberhalb einer  $S_aO_2$  von etwa 80% (11, 16, 21, 24, 31). Beim Feten unter der Geburt oder bei Patienten mit hohem Shuntvolumen, z.B. durch angeborene Herzfehler, kann jedoch die exakte Messung der Sauerstoffsättigung bei Werten unterhalb 70% von Bedeutung sein.

Alle mit dieser Technik überwachten Patienten haben in der Regel eine arterielle Sauerstoffsättigung im physiologischen Bereich über 90% und nur sehr selten unter 70%. Ein plötzlicher Abfall der  $S_pO_2$  führt zwangsläufig zu einer Intervention, so dass eine zunehmende Messungenauigkeit unterhalb von 70% arterieller Sauerstoffsättigung im klinischen Alltag meistens eine untergeordnete Rolle spielt (30).

Zunehmend hält die Pulsoxymetrie auch Einzug in andere Einsatzgebiete, z.B. in die Geburtshilfe, wo sie zur Überwachung des Feten unter der Geburt eingesetzt wird. Die  $S_aO_2$  des Feten liegt dabei physiologischerweise deutlich unterhalb von 70%, etwa zwischen 20-50% (17). In diesem niedrigen Bereich gewinnt die Korrektheit der Messwerte zunehmend an Bedeutung für das Wohlergehen des Feten. Die kommerziellen Pulsoxymeter messen im Bereich der für den neugeborenen Feten physiologischen arteriellen  $S_aO_2$  aber unzureichend genau (40, 43, 44) und es besteht ein Bedarf, die Ursachen dafür zu finden und das bisherige Messsystem zu optimieren (30).

### 5.2.1 Neuer Pulsoxymetriesensor (REOX)

Bernreuter<sup>21</sup> sah einen bedeutenden Messfehler im niedrigen Sättigungsbereich im Abweichen der empirischen Beziehungslinie von  $S_aO_2$  und  $\Omega$  von der theoretischen Berechnung. Um die Auswirkungen der Störeinflüsse auf das DC-Signal durch Haut, Gewebe, Knochen und Perfusion des Gewebes zu verringern und somit die Messgenauigkeit erheblich zu verbessern, wurden von Bernreuter eine neue Sensortechnologie (8) (Abb.8) und ein neues Berechnungsverfahren (7) (Abb.9) entwickelt. Der neue Sensor (REOX), ein Reflexionspulsoxymeter, misst bei einer modifizierten Wellenlänge im infraroten Bereich (910 nm) und weist eine veränderte Anzahl und Anordnung der Licht- und Photodioden mit unterschiedlichen Lichtwegen (kurze Lichtwege A1+A4 etwa 7 mm, lange Lichtwege A2+A3 etwa 11 mm) im Gewebe auf.

Bei dem verwendeten System handelt es sich nicht um ein serienreifes Gerät, sondern um einen experimentellen Prototypen, bestehend aus Sensoren und Messtechnik zur Erfassung der optischen Signale und einem modifizierten handelsüblichen PC zur Datenweiterverarbeitung.

Die von den neuen Sensoren über abgeschirmte Leitungen gelieferten Photodiodenströme werden von einem differentiellen Impedanzverstärker in Spannungen zwischen 0-5V konvertiert. Ein Demodulator trennt die insgesamt 12 Kanäle auf und führt jeden einzelnen Kanal einem eigenen Tiefpass-Filter mit sog. „Sallen-Key“-Schaltung zu, die von einer ADC-PV-ISA Karte<sup>22</sup> im PC mit einer Frequenz von 100Hz abgetastet werden. Aus den so gewonnen Daten wird durch die von Bernreuter entwickelte Software die Messvariable  $\Omega$  gebildet. Dabei erfolgt für alle ausgewählten Kanalpaarungen deren Intensitätsminima zeitlich nahe liegen ( $\Delta t \leq 5$  ms) die Berechnung der Korrelation der Signale über die letzten 100 Messwerte. Diese Korrelationen wiederum entsprechen den Messvariablen  $\Omega$  der ausgewählten Wellenlängenpaare. Die Darstellung erfolgt in einer Anzeigemaske (Abb.9).

---

<sup>21</sup> Dipl. Ing. (Univ.) Peter Bernreuter ; Erfinder und Patent-Inhaber des neuen Sensors sowie des Berechnungsverfahrens

<sup>22</sup> Softron, Frankfurt

Der zeitliche Verlauf der Messspannung aller Kanäle, der dem Verlauf der Lichtintensität entspricht, wird ebenso angezeigt wie die numerischen Werte der Lichtabschwächung (Abs. R (rot) und Abs. IR (infrarot)). Optional können zudem die differentiellen Lichtabschwächungen visualisiert werden, die das Verhältnis der Lichtabsorptionsschwankungen von langem zu kurzem Lichtweg repräsentieren.

Die Software erlaubt es, Rohdaten mit Zeitstempeln abzuspeichern, um Sie später auf der Anzeigemaske wiederzugeben. Für die Nachbearbeitung der Daten werden die Messwertvariablen in zeitlicher Reihenfolge mit zugewiesenen Zeitstempeln in einer Datei<sup>23</sup> abgelegt.

So standen uns alle Rohdaten, die exakt zu den jeweiligen Messzeitpunkten gewonnen wurden in praktikabler numerischer und graphischer Form zur Verfügung und konnten mit einem Statistikprogramm<sup>24</sup> weiter analysiert werden

---

<sup>23</sup> Excel, Microsoft Deutschland, Unterschleißheim

<sup>24</sup> SAS Release 8.02, SAS Institute Inc., Cary NC, USA

### 5.2.2 Near infrared spectroscopy (NIRS)

Die nicht-invasive near infrared spectroscopy (NIRS) ist bereits in der klinischen Anwendung zu finden. Der Einsatz erfolgt hauptsächlich in der Neonatologie zur Messung der cerebralen Konzentration an oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Der erste klinische Einsatz wurde von Jöbsis et al. (23) 1977 beschrieben.

Bei dem von uns eingesetzten Gerät handelte es sich um den NIRO-300 der Firma HAMAMATSU, der uns freundlicherweise von Fr. Dr. Susanne Stahlkopf und Hrn. Dr. Ludwig Schleinkofer<sup>25</sup> zu Verfügung gestellt wurde. Der Einsatz erfolgte streng nach Herstellerangaben, der Abstand der Elektroden betrug 5 cm.

Auch die Software des NIRO-300 erlaubt es, Zeitmarker zu setzen und die registrierten Messwerte später mit einem speziellen Programm<sup>26</sup> am PC weiter zu verarbeiten. Die Daten können dann in eine Excel-Datei übertragen werden und stehen so der weiteren statistischen Analyse ebenfalls zur Verfügung.

---

<sup>25</sup> beide Fa. HAMAMATSU Photonics, Herrsching

<sup>26</sup> N300OL, HAMAMATSU Photonics, Herrsching

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

#### 5.3.1 Einfluss der Lichtabschwächung auf $\Omega$ und $S_aO_2$

Da bei dem neuen Verfahren zur Pulsoxymetrie die Lichtabschwächung (LA) des Gewebes in die neue Form der Berechnung mit einfließt, musste verifiziert werden, dass diese sich tatsächlich gewebeabhängig unterscheidet und dass diese Unterschiede mit dem neuen Sensor auch erfasst werden können.

Wie bereits in Tab.2 dargestellt, unterschied sich die LA signifikant zwischen den einzelnen Ableitungsorten Rüssel und Vorderlauf. Auch die künstliche Erhöhung der LA durch subcutane Injektion von schwarzer Tinte am Vorderlauf wurde von dem neuen Sensor sicher erkannt und gemessen.

Sowohl über den gesamten Messbereich von 2-100% als auch in den Teilbereichen zwischen 70-30% und kleiner 30%  $S_aO_2$  maß das Reflexionspulsoxymeter unter Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe besser als das Standard-Transmissionspulsoxymeter.

Die neue Form der Messung der Lichtabschwächung im Gewebe ( $\Omega_{diff}$ ) führte im Vergleich zu den Messungen ohne Einbeziehung der Lichtabschwächung des Gewebes ( $\Omega_{1-4}$ ) tendentiell zu einer signifikanten Erhöhung der Messgenauigkeit in den Sauerstoffsättigungsbereichen größer 70% und zwischen 70-30%. Unterhalb von 30%  $S_aO_2$  war allerdings keine signifikante Verbesserung der Messgenauigkeit des Reflexionspulsoxymeters durch Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe nachweisbar (Tab. 4).

Im Hinblick auf die fetale Pulsoxymetrie ist jedoch gerade der Bereich signifikanter Verbesserung von Bedeutung, da ca. 80% der fetalen Sauerstoffsättigungswerte zwischen 30-60% liegen und nur ca. 10% im Bereich unter 30% (39).



Ein möglicher Ansatz zur Optimierung des Systems und zur weiteren Verbesserung der Messgenauigkeit im niedrigen Sättigungsbereich ist die Veränderung der Abstände der Licht- und Photodioden des Sensors. Ein größerer Abstand führt zu längeren Lichtwegen und damit zur Zunahme der Lichtabschwächung durch das Gewebe. Dadurch würden die gemessenen Differenzen der LA vor allem im Bereich niedriger arterieller Sättigungswerte verhältnismäßig größer und gingen damit auch stärker in die Berechnung der  $S_pO_2$  mit ein. Dass die Streuung des Lichts im Gewebe laut Schmitt et al (38) einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Kalibration von Pulsoxymetern hat und sich diese Streuung mit der Lichtabschwächung abschätzen lässt, unterstützt diese Annahme weiter.

Folglich wird in Zukunft die Einbeziehung der LA im Gewebe für die Pulsoxymetrie im niedrigen Sättigungsbereich zunehmend an Bedeutung gewinnen und diese weiter verbessern.

Das verwendete System (REOX) ist bereits in der Lage, die Lichtabschwächung des Gewebes zu messen, die Sensoren bedürfen aber noch weiterer Optimierung.

### 5.3.2 Near infrared spectroscopy (NIRS)

Die vorliegende Studie zeigt, dass bereits der experimentelle Aufbau des neuen Pulsoxymetriesensors (REOX) bei der Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung der Bestimmung des Anteils oxygenierten Hämoglobins im Gewebe durch die near infrared spectroscopy (NIRO-300) überlegen ist, legt man die mit dem CO-Oxymeter<sup>27</sup> bestimmten Werte als Referenz zugrunde. Im direkten Vergleich der Verfahren stimmten die individuellen Kalibrationsgeraden des neuen Pulsoxymetriesensors (REOX) signifikant besser mit den Daten des CO-Oxymeters überein ( $R^2 = 0,95 \pm 0,05$ ) als diejenigen der mit der near infrared spectroscopy (NIRO-300) bestimmten Werte ( $\Delta O_2Hb$ :  $R^2 = 0,90 \pm 0,06$  /  $\Delta rHb$ :  $R^2 = 0,91 \pm 0,04$  /  $TOI$ :  $R^2 = 0,83 \pm 0,15$ ). Die Genauigkeit unseres Pulsoxymeters entspricht den bisher veröffentlichten Daten, die für dieses Verfahren eine Präzision von etwa 3,5-13% beschreiben (11, 16, 21, 24, 31).

Die mangelnde Übereinstimmung der mit der near infrared spectroscopy gemessenen Werte mit den im CO-Oxymeter bestimmten arteriellen Sauerstoffsättigungen scheint auf spezifische Einzelfaktoren zurückzuführen zu sein, da die individuellen Regressionsgeraden der Versuchstiere wesentlich besser mit den Werten des CO-Oxymeters korrelierten, als die des gesamten Datensatzes es taten. Über diesen hohen Anteil an individuellen Messwertschwankungen wurde bereits in mehreren Studien berichtet (34, 49). Möglicherweise könnte diesen individuellen Messwertschwankungen die individuell unterschiedliche Lichtabschwächung im Gewebe zu Grunde liegen.

Mehrere Ursachen könnten der höheren Genauigkeit des neuen Pulsoxymetriesensors (REOX) gegenüber der near infrared spectroscopy (NIRS) zugrunde liegen: die zwei unterschiedlichen Messmethoden der Geräte, die jeweils verschiedenen Applikations- und Messorte und die damit nicht völlig identischen Gewebe unter den Sensoren sowie die unterschiedlichen Prinzipien der Abschätzung von Lichtabschwächung und -streuung und deren Einbeziehung in die Berechnung der Messwerte.

---

<sup>27</sup> IL 682, Instrumentation Laboratory, Kirchheim

Die Unterschiede der Messmethoden wurden bereits ausführlich dargelegt. Während die NIRS mit einem Laser aus vier Laserdioden nahinfrarotes Licht der Wellenlängen 775, 810, 850 und 910 nm bei einer Spektralbreite von 5 nm generiert, benutzt das REOX-System gepulstes Licht aus Licht emittierenden Dioden in zwei Wellenlängen im roten (660 nm) und infraroten (910 nm) Bereich. Aus der Verwendung unterschiedlichen Lichts resultieren verschiedene Eindringtiefen dieses Lichts in das darunter liegende Gewebe, wobei die Eindringtiefe bei der NIRS mit bis zu mehreren Zentimetern deutlich größer ist (13, 55). Dies erlaubt eine Verwendung zur Detektion der Gewebeoxygenierung verschiedener Organe (z.B. Gehirn, Muskulatur oder Leber (48)). Die hohen interindividuellen Schwankungen der Messwerte relativieren diesen Vorteil aber wieder. Die Reflexionspulsoxymetrie hingegen misst die  $S_pO_2$  nur in dem etwa 3-5 Millimeter unter dem Sensor gelegenen Gewebe (30). Das Ziel, das beide Verfahren verfolgen bleibt aber dasselbe: die Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Zielorgans.

Unter der Voraussetzung einer normalen Herztätigkeit ist die Messung der  $S_pO_2$  (REOX) der des TOI (NIRS) überlegen, da die Bestimmung des AC-Signals eine Differenzierung zwischen arteriellem und venösem Blut erlaubt.

Die NIRS dagegen ist sehr stark vom Verhältnis des oxygenierten zum desoxygenierten Hämoglobin abhängig. Unter den Bedingungen einer Herzdruckmassage während cardiopulmonaler Reanimation könnte genau dies ein Vorteil für die near infrared spectroscopy darstellen, da sie nicht auf das Verhältnis von AC-Signal zu DC-Signal angewiesen ist und somit ein ungenügender Klappenschluss am Herzen und die daraus resultierende venöse Pulsation keinen Einfluss auf die Berechnung des TOI nimmt. Unter zu Hilfenahme von hochfrequenzmoduliertem infraroten Lichts veränderter Intensität könnte die Genauigkeit der NIRS zukünftig noch weiter verbessert werden (19, 22).

Die Streuung und Lichtabschwächung unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Geweben. Dies gilt natürlich auch für die in der vorliegenden Untersuchung gewählten Applikationsorte der Sensoren auf der Stirn (NIRS, Hirngewebe) und auf der Rüsselscheibe (REOX, lokales Gewebe). Da beide Systeme von sich behaupten durch spezielle Mess- und

Berechnungsverfahren und optimiertes Sensor-Design diese Störeinflüsse zu minimieren, sollten die gemessenen Werte also durchaus vergleichbar sein.

Bei den Messungen mit der near infrared spectroscopy kam es zu einer hohen Schwankungsbreite der Messwerte der einzelnen Versuchstiere, die durch die schlechte Korrelation und die niedrige Präzision zum Ausdruck gebracht wurde (Abb.16-19, Tab.6-8). Dieses Problem konnte bisher auch nicht durch das von Suzuki entwickelte Modell der „spatial resolved spectroscopy“ (47) beherrscht werden und trat ebenfalls auf, als die Methode mit einem Referenzgerät (INVOS 5100) über dem gleichen Hirnareal verglichen wurde (49). Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der NIRS ist der bereits erwähnte Einsatz von hochfrequenzmoduliertem Licht unterschiedlicher Helligkeit, das sowohl die Messung der Lichtintensität als auch der Phasenverschiebung und der Demodulation erlaubt.

Vergleicht man die an einem Versuchstier gemessenen Werte der near infrared spectroscopy mit den pulsoxymetrisch gemessenen, so korrelieren diese wesentlich weniger miteinander als die pulsoxymetrisch gemessenen mit den Referenzwerten des CO-Oxymeters. Der proportionale Fehler des zerebral gemessenen  $\Delta O_2Hb$  zum arteriellen  $O_2Hb$  bedeutet eigentlich, dass der zerebrale Anteil an  $O_2Hb$  kleiner sein müsste als der arterielle und dass dieser Unterschied mit zunehmender Hypoxie größer wird. Erklären ließe sich diese Beobachtung z.B. dadurch, dass der Sauerstoffverbrauch des Gehirns den zerebralen Anteil oxygenierten Hämoglobins verringert oder dass das gemessene Hirnareal einfach nicht gleich dem gemessenen arteriellen Volumen entspricht. Interessanterweise tritt dieses Phänomen aber beim Vergleich von  $\Delta rHb$  mit dem arteriellen  $_{desoxy}Hb$  nicht auf, was die Volumen-Theorie eigentlich schon wieder zunichte macht.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass zur Messung des Anteils oxygenierten Hämoglobins mit planaren Sensoren die Reflexionspulsoxymetrie der near infrared spectroscopy überlegen zu sein scheint, solange ein normaler Kreislauf vorhanden ist. Dies darf jedoch nicht darüber hinweg täuschen, dass die NIRS ein gut geeignetes Verfahren ist, um das zerebrale Blutvolumen, die Hirndurchblutung und die Gewebeoxygenierung des Gehirns zu überwachen. Außerdem konnte in Studien ebenso gezeigt werden, dass mit der NIRS zerebrale Ischämien (22), ein Anstieg des Blutvolumens

(27, 28) und zerebrale Blutungen (19) erkannt werden können. Zudem bietet die near infrared spectroscopy zukünftig eventuell die Möglichkeit zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung während cardiopulmonaler Reanimation.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie an narkotisierten neugeborenen Hausschweinen war die in vivo Validierung eines neuen technischen Konzepts zur Pulsoxymetrie im niedrigen Sauerstoffsättigungsbereich. Bei dem neuen Reflexions-Pulsoxymeter (REOX) erlauben zwei Sensoren-Paare aus Licht emittierender Diode und Photodiode in Kombination mit einem neuen Berechnungsverfahren die Bestimmung der Lichtabschwächung durch das Gewebe, die für die zunehmende Ungenauigkeit der Pulsoxymetrie im Bereich unterhalb von 70% Sauerstoffsättigung mit verantwortlich gemacht wird.

Es wurden 17 neugeborene gesunde Hausschweine in Allgemeinanästhesie mit einem hypoxischen Gasgemisch aus Raumluft und Stickstoff beatmet und so die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) schrittweise von 21% bis auf 1,25% reduziert. In jeder Absättigungsstufe wurden die Messwerte des neuen Sensors simultan mit denen eines Standard-Pulsoxymeters und der Near infrared spectroscopy (NIRS) registriert. Als Referenz wurde bei jeder Messung eine Blutprobe aus der Arteria femoralis entnommen.

Die Lichtabschwächung konnte mit dem neuen Verfahren berechnet werden und unterschied sich signifikant ( $p < 0,05$ ) zwischen Rüssel und Vorderlauf.

Im Vergleich mit der Standard-Pulsoxymetrie zeigte sich bezogen auf den Bereich der  $S_aO_2$  zwischen 2-100%, 70-100%, 70-30% und kleiner 30% eine deutliche Verbesserung der Messgenauigkeit mit der Reflexionspulsoxymetrie (REOX). Die Standardabweichung (1SD) vom Mittelwert der mit dem CO-Oxymeter bestimmten  $S_aO_2$  (Exaktheit) betrug hier nur noch etwa 2-4%.

Betrachtet man die Reflexionspulsoxymetrie selbst, konnte durch die Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe mittels des neuen Sensordesigns ( $\Omega_{diff}$ ) die Sauerstoffsättigung im Bereich zwischen 70-100% und 70-30% genauer gemessen werden. Im Sauerstoffsättigungsbereich kleiner 30% konnte die Messgenauigkeit durch Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe ebenso wenig optimiert werden wie im gesamten Messbereich von 2-100%  $S_aO_2$ .

Die vorliegende Studie zeigt ebenfalls, dass bereits der experimentelle Aufbau des neuen Pulsoxymetriesensors (REOX) bei der Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung der Bestimmung des Anteils oxygenierten Hämoglobins im Gewebe durch die near infrared spectroscopy (NIRO-300) überlegen ist. Im direkten Vergleich der Verfahren stimmten die individuellen Kalibrationsgeraden des neuen Pulsoxymetriesensors (REOX) signifikant besser mit den Daten des CO-Oxymeters überein ( $R^2 = 0,95 \pm 0,05$ ) als diejenigen der mit der near infrared spectroscopy (NIRO-300) bestimmten Werte ( $\Delta O_2Hb$ :  $R^2 = 0,90 \pm 0,06$  /  $\Delta rHb$ :  $R^2 = 0,91 \pm 0,04$  / TOI:  $R^2 = 0,83 \pm 0,15$ ).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass

- 1) unter der Voraussetzung einer normalen Herztätigkeit die Reflexionspulsoxymetrie (REOX) der near infrared spectroscopy (NIRS) bei der Messung des Anteils oxygenierten Hämoglobins überlegen zu sein scheint,
- 2) die Reflexionspulsoxymetrie im Vergleich zu einem Standard-Transmissionspulsoxymeter sogar genauer messen kann und daher dem zukünftigen klinischen Einsatz keine Hürden mehr im Wege stehen sollten und
- 3) in Zukunft die Einbeziehung der Lichtabschwächung im Gewebe für die Pulsoxymetrie im niedrigen Sauerstoffsättigungsbereich zwischen 30-60%  $S_aO_2$  zunehmend an Bedeutung gewinnen und diese weiter verbessern könnte.

Das verwendete System (REOX) ist bereits in der Lage, die Lichtabschwächung des Gewebes zu messen, die bisher nur als Prototypen vorliegenden Sensoren bedürfen aber noch weiterer Optimierung.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Adler JN, Hughes LA, Vivilecchia R, Camargo CA, Jr. Effect of skin pigmentation on pulse oximetry accuracy in the emergency department. *Acad Emerg Med* 5 (10): 965-70, 1998.
2. Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Principles of pulse oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg* 68 (3): 368-76, 1989.
3. Aoyagi T, Miyasaka K. Pulse oximetry: its invention, contribution to medicine, and future tasks. *Anesth Analg* 94 (1 Suppl): S1-3, 2002.
4. Arikan GM, Haeusler MC, Haas J, Scholz H. Does the hemoglobin concentration in fetal blood interfere with the accuracy of fetal reflection pulse oximetry? *Fetal Diagn Ther* 13 (4): 236-40, 1998.
5. Barker SJ, Hyatt J, Shah NK, Kao YJ. The effect of sensor malpositioning on pulse oximeter accuracy during hypoxemia. *Anesthesiology* 79 (2): 248-54, 1993.
6. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 70 (1): 112-7, 1989.
7. Bernreuter P. Measuring process for blood gas analysis: US patent, No. 5,922,607, 1999.
8. Bernreuter P. Measuring process for blood gas analysis. US patent, No. 6,226,540, 2001.
9. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1 (8476): 307-10, 1986.
10. Brun NC, Moen A, Borch K, Saugstad OD, Greisen G. Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol* 273 (2 Pt 2): H682-6, 1997.
11. Carter AM, Stiller R, König V, Jorgensen JS, Svendsen P, Huch R. Calibration of a reflectance pulse oximeter in fetal lambs for arterial oxygen saturations below 70%. *J Soc Gynecol Investig* 5 (5): 255-9, 1998.
12. Chan MM, Chan MM, Chan ED. What is the effect of fingernail polish on pulse oximetry? *Chest* 123 (6): 2163-4, 2003.
13. Chance B, Leigh JS, Miyake H, Smith DS, Nioka S, Greenfeld R, Finander M, Kaufmann K, Levy W, Young M, et al. Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85 (14): 4971-5, 1988.
14. Clayton DG, Webb RK, Ralston AC, Duthie D, Runciman WB. A comparison of the performance of 20 pulse oximeters under conditions of poor perfusion. *Anaesthesia* 46 (1): 3-10, 1991.
15. Cote CJ, Goldstein EA, Fuchsman WH, Hoaglin DC. The effect of nail polish on pulse oximetry. *Anesth Analg* 67 (7): 683-6, 1988.
16. Dassel AC, Graaff R, Aarnoudse JG, Elstrodt JM, Heida P, Koelink MH, de Mul FF, Greve J. Reflectance pulse oximetry in fetal lambs. *Pediatr Res* 31 (3): 266-9, 1992.
17. Dildy GA, Clark SL, Loucks CA. Intrapartum fetal pulse oximetry: past, present, and future. *Am J Obstet Gynecol* 175 (1): 1-9, 1996.
18. Dudziak R. Intravenöse Narkose. In: *Lehrbuch der Anästhesiologie*. Stuttgart: Schattauer Verlag p. 269-328, 1985.
19. Fantini S, Hueber D, Franceschini MA, Gratton E, Rosenfeld W, Stubblefield PG, Maulik D, Stankovic MR. Non-invasive optical monitoring of the newborn piglet brain using continuous-wave and frequency-domain spectroscopy. *Phys Med Biol* 44 (6): 1543-63, 1999.
20. Fluck RR, Jr., Schroeder C, Frani G, Kropf B, Engbretson B. Does ambient light affect the accuracy of pulse oximetry? *Respir Care* 48 (7): 677-80, 2003.
21. Harris AP, Sendak MJ, Chung DC, Richardson CA. Validation of arterial oxygen saturation measurements in utero using pulse oximetry. *Am J Perinatol* 10 (3): 250-4, 1993.
22. Hueber DM, Franceschini MA, Ma HY, Zhang Q, Ballesteros JR, Fantini S, Wallace D, Ntziachristos V, Chance B. Non-invasive and quantitative near-infrared haemoglobin spectrometry in the piglet brain during hypoxic stress, using a frequency-domain multidistance instrument. *Phys Med Biol* 46 (1): 41-62, 2001.



23. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198 (4323): 1264-7, 1977.
24. Jongsma HW, Crevels J, e.a. Application of transmission and reflection pulse oximetry in Fetal Lambs: Elsevier Science Publisher, Amsterdam, The Netherlands, pp. 123-128, 1991.
25. Klinker R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. 2. Auflage ed: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. S.241ff., 1996.
26. Kochs E, Krier C, e.a. *Anästhesiologie*. 1. Aufl. ed: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
27. Kuebler WM, Kisch-Wedel H, Kemming GI, Meisner F, Bruhn S, Koehler C, Flondor M, Messmer K, Zwissler B. Inhaled nitric oxide induces cerebrovascular effects in anesthetized pigs. *Neurosci Lett* 348 (2): 85-8, 2003.
28. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, Kleen M, Kuhnle GE, Welte M, Messmer K, Goetz AE. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 (4): 445-56, 1998.
29. Largiadier F, Sturm A, e.a. *Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin*. 4. Aufl. ed: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2004.
30. Mannheimer PD, Casciani JR, Fein ME, Nierlich SL. Wavelength selection for low-saturation pulse oximetry. *IEEE Trans Biomed Eng* 44 (3): 148-58, 1997.
31. Nijland R, Nierlich S, Jongsma HW, Nijhuis JG, Oeseburg B, Springer K, Mannheimer P. Validation of reflectance pulse oximetry: an evaluation of a new sensor in piglets. *J Clin Monit* 13 (1): 43-9, 1997.
32. Novy MJ, Hoversland AS, Dhindsa DS, Metcalfe J. Blood oxygen affinity and hemoglobin type in adult, newborn, and fetal pigs. *Respir Physiol* 19 (1): 1-11, 1973.
33. Ostwald P. *Pharmakodynamik von Propofol*. Vol. 1. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 2004.
34. Plesnila N, Putz C, Rinecker M, Wieszorrek J, Schleinkofer L, Goetz AE, Kuebler WM. Measurement of absolute values of hemoglobin oxygenation in the brain of small rodents by near infrared reflection spectrophotometry. *J Neurosci Methods* 114 (2): 107-17, 2002.
35. Rajadurai VS, Walker AM, Yu VY, Oates A. Effect of fetal haemoglobin on the accuracy of pulse oximetry in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 28 (1): 43-6, 1992.
36. Ralston AC, Webb RK, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. III: Effects of interferences, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesthesia* 46 (4): 291-5, 1991.
37. Ries AL, Prewitt LM, Johnson JJ. Skin color and ear oximetry. *Chest* 96 (2): 287-90, 1989.
38. Schmitt JM. Simple photon diffusion analysis of the effects of multiple scattering on pulse oximetry. *IEEE Trans Biomed Eng* 38 (12): 1194-203, 1991.
39. Schröder K. Hat die Dauer der Registrierzeit der funktionellen, arteriellen Sauerstoffsättigung des Feten einen Einfluss auf geburtshilfliche Parameter?, Philipps-Universität, 2004.
40. Sendak MJ, Harris AP, Donham RT. Accuracy of pulse oximetry during arterial oxyhemoglobin desaturation in dogs. *Anesthesiology* 68 (1): 111-4, 1988.
41. Severinghaus JW. History and recent developments in pulse oximetry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 214: 105-11, 1993.
42. Severinghaus JW. Some Personal Reflections. *Anesth Analg* 94 (1 Suppl): Si-ii, 2002.
43. Severinghaus JW, Koh SO. Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. *J Clin Monit* 6 (2): 85-8, 1990.
44. Severinghaus JW, Naifeh KH, Koh SO. Errors in 14 pulse oximeters during profound hypoxia. *J Clin Monit* 5 (2): 72-81, 1989.
45. Siegel S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. New York: McGraw-Hill, 1988.
46. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med* 17 (1): 59-67, 1999.
47. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy In: *Proc. SPIE*, 04/1999, 1999.

48. Teller J, Schwendener K, Wolf M, Keel M, Bucher HU, Fanconi S, Baenziger O. Continuous monitoring of liver oxygenation with near infrared spectroscopy during naso-gastric tube feeding in neonates. *Schweiz Med Wochenschr* 130 (18): 652-6, 2000.
49. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia* 57 (10): 999-1006, 2002.
50. Tobin RM, Pologe JA, Batchelder PB. A characterization of motion affecting pulse oximetry in 350 patients. *Anesth Analg* 94 (1 Suppl): S54-61, 2002.
51. Tsuji M, duPlessis A, Taylor G, Crocker R, Volpe JJ. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res* 44 (4): 591-5, 1998.
52. Tweeddale PM. Blood oxygen affinities of the adult and foetal large white pig. *Respir Physiol* 19 (2): 145-52, 1973.
53. Tweeddale PM. DPG and the oxygen affinity of maternal and foetal pig blood and haemoglobins. *Respir Physiol* 19 (1): 12-8, 1973.
54. Veyckemans F, Baele P, Guillaume JE, Willems E, Robert A, Clerbaux T. Hyperbilirubinemia does not interfere with hemoglobin saturation measured by pulse oximetry. *Anesthesiology* 70 (1): 118-22, 1989.
55. Wan S, Parrish JA, Anderson RR, Madden M. Transmittance of nonionizing radiation in human tissues. *Photochem Photobiol* 34 (6): 679-81, 1981.
56. Weininger S. Designing a pulse oximeter safety standard. *Anesth Analg* 94 (1 Suppl): S4-7, 2002.
57. Wouters PF, Gehring H, Meyfroidt G, Ponz L, Gil-Rodriguez J, Hornberger C, Bonk R, Frankenberger H, Benekos K, Valais J, Avgerinos J, Konecny E. Accuracy of pulse oximeters: the European multi-center trial. *Anesth Analg* 94 (1 Suppl): S13-6, 2002.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$C_aO_2$	arterielle Sauerstoffkonzentration
cHb	Hämoglobin - Konzentration
COHb	Carboxyhämoglobin
$\Delta O_2Hb$	Konzentrationsänderung des oxygenierten Hämoglobins ( $\Delta\mu\text{mol/ml}$ )
$\Delta rHb$	Konzentrationsänderung des desoxygenierten Hämoglobins ( $\Delta\mu\text{mol/ml}$ )
$\text{desoxyHb}$	nicht oxygenierter Anteil am Gesamt-Hb
$F_iO_2$	inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
LA	Lichtabschwächung
$LA_{\text{rot}}$	Lichtabschwächung im Bereich roten Lichts
$LA_{\text{ir}}$	Lichtabschwächung im Bereich infraroten Lichts
LED	Licht emittierende Diode („light emitting diode“)
MetHb	Methämoglobin
NIRS	near infrared spectroscopy
$O_2$	Sauerstoff
$O_2Hb$	oxygenierter Anteil am Gesamt-Hb
$\Omega$ (Omega)	Messvariable der Pulsoxymetrie
$P_{50}$	Halbsättigungsdruck ( $P_aO_2$ bei dem 50% d. Hb als $O_2Hb$ vorliegt)
$P_aO_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$pS_aO_2$	partielle (= funktionelle) arterielle Sauerstoffsättigung
$S_aO_2$	arterielle Sauerstoffsättigung
$S_pO_2$	pulsoxymetrisch bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung
THI	tissue hemoglobine index
TOI	tissue oxygenation index

## LEBENS LAUF

Name: Maik Steffen ALBERT

Adresse: Scharnhorststr. 22  
65195 Wiesbaden

Geburtsdatum: 30. März 1976

Geburtsort: Lörrach

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1983 - 1987 Fridolin-Grundschule, Lörrach

1987 - 1996 Hans-Thoma-Gymnasium, Lörrach ▫ Abschluss: Abitur

Zivildienst:

1996 - 1997 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Lörrach

Berufsausbildung:

1997 - 1998 Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Rettungsdienst-Schule in Werdau und beim Deutschen Roten Kreuz in Rheinfelden/Baden

1998 - 1999 Anstellung als Rettungsassistent beim Deutschen Roten Kreuz in Lörrach

2000 Weiterbildung zum Lehrrettungsassistenten und Ausbilder der Industrie- und Handelskammer

Studium:

1999 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Fachbereich Humanmedizin

04/2005 Medizinisches Staatsexamen

ärztliche Tätigkeit:

05/2005 - 01/2006 Assistenzarzt in der Gemeinschaftspraxis für Anästhesiologie am Ambulanten Operationszentrum München - Nord

02/2006 - 12/2007 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH, Frankfurt a. M.

seit 01/2008 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

## **DANKSAGUNGEN**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und für die freundliche Aufnahme an die Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Konrad Meßmer danke ich für die ebenfalls sehr freundliche Aufnahme an das Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Durch die umfassende Ausbildung, die mir beide am Institut für Chirurgische Forschung zukommen ließen, weckten sie mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten.

Zu großem Dank bin ich Frau Dr. med. Hille Kisch-Wedel und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Gregor Kemming verpflichtet. Ihr kompetenter Rat, ihre tatkräftige Unterstützung und ihre Hilfe bei der Einarbeitung in verschiedenste wissenschaftliche Methoden waren eine große Hilfe bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke auch den Herren Dipl. Ing. Peter Bernreuter und Dr. med. Jens Meier für die stets kollegiale Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Chirurgische Forschung, insbesondere Frau Alke Schropp für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und Frau Brigitte Blount für die vorbildliche Pflege der Versuchstiere.